Aus der Klinischen Abteilung des
Diabetes Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

SUBCUTANE INSULINAPPLIKATION MITTELS EINES JET-INJEKTORS

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Manfred Meier

1982

LEIDEN

Aus der Klinischen Abteilung des
Diabetes Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

SUBCUTANE INSULINAPPLIKATION MITTELS EINES JET-INJEKTORS

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Manfred Meier

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent

gez.: Prof. Dr. Grüneklee

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Bremer

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	FRAGESTELLUNG	2
3.	PATIENTEN UND METHODEN	3
3.1.	Patienten	3
3.1.1.	Auswahl der Patienten	3
3.1.1.1.	Patientengruppe 1 (Gabe von Altinsulin)	4
3.1.1.2.	Patientengruppe 2 (Gabe von Verzögerungsinsulin)	4
3.2.	Insulinabsorption und Applikationstechniken	5
3.2.1.	Grundlagen der Insulinabsorption	5
3.2.2.	Insulinapplikation per Kanüle (N)	6
3.2.2.1.	Materialien	6
3.2.2.2.	Versuchsbedingungen	6
3.2.3.	Insulinapplikation per Injektor (Inj)	6
3.2.3.1.	Materialien	6
3.2.3.1.1.	Technische Beschreibung des "MED-E JET INJECTORS"	6
3.2.3.1.2.	Eigenschaften des Injektors	9
3.2.3.2.	Versuchsbedingungen	12
3.2.4.	Dosierungsgenauigkeit der Applikation mittels Kanüle und Injektor	13
3.3.	Insuline	15
3.3.1.	Altinsulin	15
3.3.2.	Kristallines Insulin Monotard^{R}	15
3.3.3.	Gelöstes Insulin, Depot-Insulin S Hoechst^{R}	15
3.4.	Parameter	16
3.4.1.	Gewinnung der Serumproben	16
3.4.2.	Bestimmung des immunreaktiven Insulins (IRI)	16
3.4.3.	Bestimmung der Blutglukose (BG)	17
3.4.4.	Bestimmung des C-Peptids (CP)	17

		Seite
3.4.4.1.	C-Peptid-Bestimmung im Serum	18
3.4.4.2.	C-Peptid-Bestimmung im Harn	18
3.4.5.	Beurteilung von Hautveränderungen	18
3.4.6.	Störungen des Insulin-Radio-Immuno-Assays (RIA)	19
3.4.6.1.	Bestimmung der Insulinantikörper durch Differentialadsorption	19
3.4.6.1.1.	Methode	19
3.4.6.1.2.	Ergebnis der Kontrolluntersuchung	20
3.4.6.2.	Bestimmung des Effektes von Antikörpern auf Insulinwiederfindungskurven	20
3.4.6.2.1.	Methode	21
3.4.6.2.2.	Ergebnis der Kontrolluntersuchung	21
3.5.	Untersuchungsablauf	22
3.5.1.	Patientengruppe 1 (Altinsulin)	22
3.5.2.	Patientengruppe 2 (Verzögerungsinsuline)	24
3.6.	Auswertung der Ergebnisse	25
4.	ERGEBNISSE	26
4.1.	Kinetik des applizierten Insulins	26
4.1.1.	Kinetik nach Gabe von Altinsulin (RI)	26
4.1.1.1.	Mittelwerte	26
4.1.1.2.	Einzelbeobachtungen	27
4.1.2.	Kinetik nach Gabe des kristallinen Verzögerungsinsulins Monotard^{R} (KI)	29
4.1.2.1.	Mittelwerte	29
4.1.2.2.	Einzelbeobachtungen	29
4.1.3.	Kinetik nach Gabe des gelösten Verzögerungsinsulins Depot-Insulin S Hoechst^{R} (LI)	33
4.1.3.1.	Mittelwerte	33
4.1.3.2.	Einzelbeobachtungen	33
4.2.	Bioverfügbarkeit des applizierten Insulins	36
4.2.1.	Bioverfügbarkeit des applizierten Altinsulins	36

		Seite
4.2.2.	Bioverfügbarkeit des applizierten Verzögerungsinsulins Monotard®	37
4.2.3.	Bioverfügbarkeit des applizierten Verzögerungsinsulins Depot-Insulin S Hoechst®	38
4.3.	Blutglukosespiegel (BG) nach Insulingabe	39
4.3.1.	Blutglukosespiegel nach Gabe von Altinsulin	39
4.3.1.1.	Mittelwerte	39
4.3.1.2.	Einzelbeobachtungen	39
4.3.2.	BG nach Gabe des Verzögerungsinsulins Monotard®	42
4.3.2.1.	Mittelwerte	42
4.3.2.2.	Einzelbeobachtungen	42
4.3.3.	BG nach Gabe des Verzögerungsinsulins Depot-Insulin S Hoechst®	45
4.3.3.1.	Mittelwerte	45
4.3.3.2.	Einzelbeobachtungen	47
4.4.	Untersuchung der B-Zell-Restfunktion und deren Suppression durch exogenes Insulin	50
4.4.1.	C-Peptid nach Altinsulingabe	50
4.4.1.1.	C-Peptid im Serum	50
4.4.1.2.	C-Peptid im Harn	51
4.4.2.	C-Peptid nach Gabe der Verzögerungsinsuline Monotard® und Depot-Insulin S Hoechst®	51
4.4.2.1.	C-Peptid im Serum	51
4.4.2.2.	C-Peptid im Harn	51
4.5.	Hautveränderungen und Mißempfindungen nach den Injektionen	53
5.	DISKUSSION	53
5.1.	Ausschluß störender Insulinantikörper	53
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	54
6.	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	60

		Seite
7.	ANHANG	62
7.1.	Tabellen	62
8.	LITERATURVERZEICHNIS	86
	Lebenslauf	
	Danksagung	

1. EINLEITUNG

Die subcutane Applikation von Insulin per Kanüle wird von vielen Diabetikern und ihren Ärzten als unbefriedigend angesehen. Heute, da das Wissen um die Zusammenhänge von optimaler Kompensation des Diabetes bis zur Normalisierung der Blutglukosespiegel und der Verminderung der Spätkomplikationen zugenommen hat, gilt dies in ganz besonderer Weise.

Aus diesem Grunde wurde in den letzten Jahren ständig nach Alternativen zur herkömmlichen Insulinapplikation gesucht. So werden unter anderem Injektoren angeboten, die Insulin in variierbaren Dosierungen per Druckluft applizieren. Neben Vorteilen wie geringerer Schmerzempfindung bei der Injektion (HINGSON et al. 1947), genauer Dosierung und leichter Handhabung ergibt sich auch eine verbesserte Gewebeverträglichkeit des applizierten Insulins (COHN et al. 1974).

Mit einem Injektor wird die applizierte Flüssigkeit anders als bei einer herkömmlichen Injektion nicht bolusartig in einem umschriebenen Depot, sondern großflächig verteilt (WELLER und LINDER 1966). Diese Tatsache läßt aufgrund des größeren Gewebekontaktes eine beschleunigte Resorption erwarten.

Die Unterschiede der Insulinwirkung nach intravenöser und subcutaner Applikation lassen auf Veränderungen bzw. Degradation des Insulins am Injektionsort schließen (DANDONA et al. 1978; DIAZ-PEREDA et al. 1979). In Tierversuchen hatten STEVENSON et al. (1978), HALBAN et al. (1978) und BERGER et al. (1979, 1) eine lokale Inaktivierung von Insulin beschrieben. Schon vorher hatte PAULSEN (1976) in einer Untersuchung an Subcutangewebe einer Patientin mit Insulinresistenz

UNIV. LEIDEN MED.

die Existenz eines lokal wirksamen, insulindegradierenden Enzyms postuliert. Tatsächlich konnten OFFORD et al. (1979) und BERGER et al. (1980) eine Minderung der Insulindegradation durch Proteinaseinhibitoren zeigen.

Nach Injektorapplikation sollte also die Resorption von Altinsulin und Verzögerungsinsulin beschleunigt sein. Durch die unterschiedliche Insulinverteilung im Gewebe nach Applikation per Injektor (Inj) und per Kanüle (N) könnten lokale Degradationsvorgänge und damit die Bioverfügbarkeit des applizierten Insulins variieren. Aus einer unterschiedlichen Insulinresorption sollten sich entsprechende Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel und auf die endokrine B-Zell-Funktion des Pankreas ergeben.

2. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Studie soll die Insulinapplikation per Injektor unter folgenden Gesichtspunkten untersucht werden:

1. Ist die Injektorapplikation gleich zuverlässig wie die herkömmliche Injektion per Kanüle?
2. a) Erfolgt eine raschere Insulinfreisetzung für Altinsulin und Verzögerungsinsulin nach Injektorapplikation?
   b) Werden durch die unterschiedliche Gewebeverteilung des Insulins lokale Degradationsvorgänge und damit die Bioverfügbarkeit des Insulins beeinflußt?
   c) Wird nach Insulinapplikation per Inj ein anderer Effekt auf die Blutglukosespiegel als nach Applikation per N erzielt?

d) Wird durch die Insulinapplikation per Inj die B-Zell-Restfunktion ähnlich wie nach Applikation per N beeinflußt?

3) Ergeben sich unterschiedliche Haut- und Schmerzreaktionen nach Injektion per Kanüle und per Injektor?

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Patienten

Die Untersuchungen zur Kinetik der Insulinresorption und ihrer Effekte wurden in zwei Kollektiven durchgeführt. Alle Beteiligten wurden vor Beginn der Untersuchung über den Zweck, Ablauf und eventuelle Nachteile der Untersuchung informiert. Jedem Patienten wurde es vollkommen freigestellt, sich zur Verfügung zu stellen.

3.1.1. Auswahl der Patienten

Alle Patienten waren frei von größeren Infekten (PETRIDES und NAPP-MELLINGHOFF 1977). Für die Metabolisierung von Insulin ist hauptsächlich die Leber (KAPLAN und MADISON 1959; SAMOLS und RYDER 1961; RUBINSTEIN et al. 1972) und für das C-Peptid die Niere (KATZ und RUBINSTEIN 1973) verantwortlich. Diese Organe waren nicht manifest erkrankt und damit die IRI-Spiegel (JOHNSTON et al. 1977; JOHNSTON et al. 1978) und die C-Peptid-Spiegel (WIESINGER et al. 1977; REGEUR und BINDER 1976; KAJINUMA et al. 1979) nicht verändert. Obgleich HORWITZ et al. (1977) keine Abhängigkeit der C-Peptid-Clearance von der Kreatinin-Clearance bei Werten von

6 - 190 ml/min fanden, wurden diese Ausschlußkriterien festgelegt.

3.1.1.1. Patientengruppe 1 (Gabe von Altinsulin)

Es wurden 8 Diabetiker untersucht, die bis auf einen primär insulinbedürftigen Patienten als Sekundärversager der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen erstmalig mit Insulin therapiert wurden. Hier kann mit einer B-Zell-Restfunktion gerechnet werden (BLOCK et al. 1972; HEDING und MUNKGAARD RASMUSSEN 1975; KUZUYA et al. 1976; GRÜNEKLEE und HEDTMANN 1977). Keiner der Patienten befand sich in einer ketoacidotischen Stoffwechsellage. So war eine Kontrollinjektion mit NaCl-Lösung zu vertreten.

In einer 2. Versuchsreihe wurden 6 weitere Patienten untersucht. Diese waren vorher zwischen 2 und 6 Tagen mit Insulin behandelt worden. Hier wurde auf die NaCl-Kontrolle verzichtet.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 56 Jahren (18 - 75 Jahre), sie waren durchschnittlich 166 cm (157 - 179 cm) groß und 70 kg (51 - 93 kg) schwer. Ihr Diabetes war zwischen einem Monat und 18 Jahren bekannt (Tab. 7.1, Anhang).

3.1.1.2. Patientengruppe 2 (Gabe von Verzögerungsinsulin)

In dieser Gruppe wurden jeweils 9 mit Insulin vorbehandelte Diabetiker, die keine störenden Insulinantikörperkonzentrationen aufwiesen (Kap. 3.4.5.), mit zwei mittellang wirkenden Verzögerungsinsulinen behandelt. Auch vorher waren sie mit einem vorwiegend kristallin vorliegenden Insulin (Monotard^{R} Novo) oder einem in Lösung befindlichen Insulin (Depot-Insulin S Hoechst^{R}) therapiert worden.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 48 Jahren (12 - 75 Jahre), sie waren durchschnittlich 168 cm (151 - 181 cm) groß, 66 kg (37 - 85 kg) schwer und durchschnittlich 6,8 Jahre (0,1 - 30 Jahre) mit Insulin behandelt worden (Tab. 7.2, siehe Anhang).

3.2. Insulinabsorption und Applikationstechniken

3.2.1. Grundlagen der Insulinabsorption

Die Insulinabsorption aus dem Subcutangewebe variiert mit dem Injektionsareal (JOINER 1959; BINDER 1969; SCHLICHTKRULL 1977). Lokale Infiltrate und Lipodystrophien verändern darüber hinaus die Absorptionsverhältnisse (CHIMENÈS 1959; ROOT et al. 1944; JOINER 1959; KØLENDORF et al. 1978). Der Einfluß der Gewebeveränderungen wurde allerdings auch in Frage gestellt (PALEY und SCOTT 1958; BALADIMOS und WILLIAMS 1962) und allgemein eine starke Variabilität der Absorption angenommen (MOORE et al. 1959). Diese Ergebnisse, die zumeist durch die ^{131}J-Aktivitätsbestimmung über der Injektionsstelle gewonnen worden waren, wurden durch direkte Bestimmung markierten Insulins erweitert. Hier fand sich eine kürzere Halbwertszeit (HALBAN et al. 1978; BERGER et al. 1979,1.), die durch lokale Degradationsvorgänge für das Insulin erklärt werden kann (BERGER et al. 1979, 1.; STEVENSON et al. 1978). Weiterhin wird die Insulinabsorption durch die Insulinzubereitung (SAUER 1977), durch mitinjizierte Pharmaka (BERGER et al. 1980), durch körperliche Tätigkeit (BERGER et al. 1979, 2.; KOIVISTO und FELIG 1978), durch Insulinantikörper (BALADIMOS und WILLIAMS 1962) und möglicherweise durch die Umgebungs- und Körpertemperatur (BERGER et al. 1979, 2.) beeinflußt.

3.2.2. Insulinapplikation per Kanüle (N)

3.2.2.1. Materialien

Zur Insulingabe wurden Plastikspritzen zu 2 ml (BD-Plastipak^{R}) mit einer Kanüle der Deutschen Norm Nr. 18 (Ø 0,45 mm, Nutzlänge 23 mm) verwandt. Das Insulin wurde in der jeweils erforderlichen Menge vom Untersucher möglichst bläschenfrei aufgezogen.

3.2.2.2. Versuchsbedingungen

Alle Injektionen erfolgten in palpatorisch unauffälliges Subcutangewebe der Bauchhaut. Die Haut wurde vorher mit 70 % Isopropylalkohol, der mindestens 1 min einwirkte, desinfiziert. Die Injektionen per Kanüle erfolgten in eine abgehobene Bauchfalte. Durch vorherige Aspiration konnten Injektionen in größere Gefäße erkannt und ausgeschlossen werden. Durch die Bekleidung herrschte eine konstante Umgebungstemperatur im Injektionsareal.

3.2.3. Insulinapplikation per Injektor (INJ)

3.2.3.1. Materialien

3.2.3.1.1. Technische Beschreibung des "MED-E JET INJECTORS"

Der "MED-E JET INJECTOR" hat ein Gewicht von etwa 800 g und setzt sich aus 3 Einheiten zusammen (Abb. 3.1): aus einem Druckreservoir, einer Einheit zur Druckregulation und Dosierung und einer Injektionseinheit.

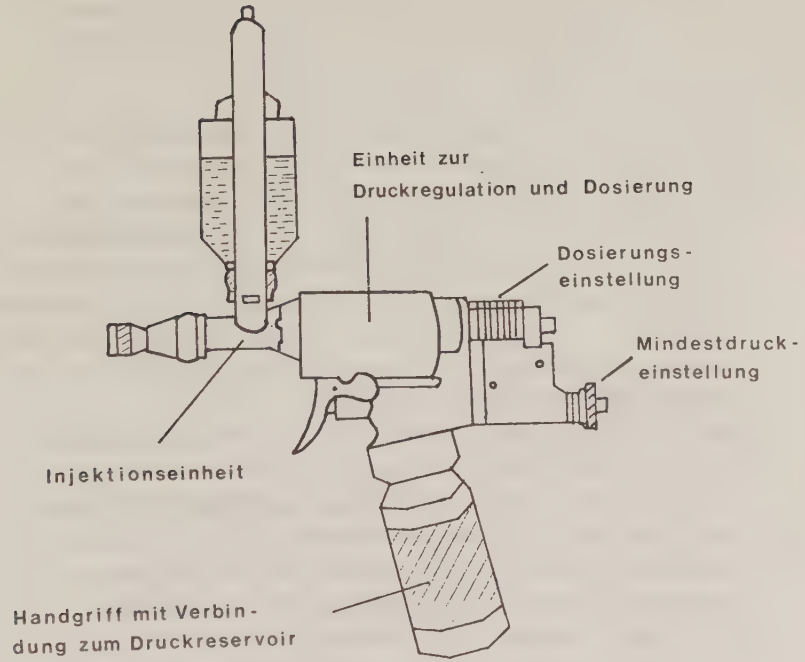

Abb. 3.1:

Schematische Darstellung des "MED-E JET INJECTORS" (modif. nach BLACK 1978).

Der zur Injektion notwendige Druck wird in Kartuschen mit 8.5 gram (0.55 g) und 16 gram (1.04 g) Inhalt CO_2 oder weitaus schwereren CO_2-Überdruckflaschen von 6 oz (186.6 g) bis zu 100 lbs (45 kg) CO_2 bereitgestellt. Allerdings erschöpfen sich die Kartuschen je nach Größe bei 10 und 20 Injektionen, wo hingegen Druckflaschen bis zu mehrere Tausend Injektionen ermöglichen (Angaben des Herstellers +).

In der zweiten Einheit gelangt bei Betätigung des Abzugs das zur Injektion notwendige CO_2-Gas in eine Druckkammer, vor der sich ein Kolben befindet, der über einen zweiten Kolben, der zur Injektionseinheit gehört, die Flüssigkeit zur Inokulation beschleunigt. Bevor dieser Kolben bewegt wird, muß sich ein Mindestdruck in der Kammer aufgebaut haben. Die Höhe dieses Mindestdruckes kann über eine Kontrollschraube an einem Federmechanismus reguliert werden (Abb. 3.1). Wird dieser Mindestdruck nicht erreicht, ist der Injektor nicht funktionsfähig. Dadurch werden unvollständige Injektionen bei mangelndem Druck verhindert. Überschreitet der sich aufbauende Druck den eingestellten Mindestdruck, wird der Injektionsmechanismus ausgelöst. Damit ist unabhängig von dem in der CO_2-Flasche herrschenden Druck bei jeder Injektion die eingesetzte Energie gleich groß (BLACK 1978).
In dieser zweiten Einheit wird als weitere wichtige Funktion die Dosierung vorgenommen. Durch Scheiben (Abb. 3.1), die zurückgeklappt werden können, wird das Ausmaß des Vortriebs des ersten Kolbens und damit die Menge der auszutreibenden Flüssigkeit bestimmt. Zwanzig Scheiben erlauben eine Dosierung von 0.05 ml bis zu 1 ml. Bei den in Deutschland üblichen Insulinzubereitungen mit 40 E/ml kann somit in Stufen von 2 E Insulin dosiert werden.

+ MED-E JET Corporation, Cleveland, Ohio

Der Injektionskopf wird durch einen Bajonettverschluß mit der Druckregulationseinheit verbunden. Ein weit in diese Einheit hineinragender Kolben überträgt die Energie auf die sich in einem Zylinder des Injektionskopfes befindliche Flüssigkeit. Wird der Kolben vorangetrieben, treibt er die Flüssigkeit durch eine Düse mit einem Durchmesser von 0.12 mm und verleiht ihr damit die zur Hautpenetration notwendige Beschleunigung. Nach erfolgter Injektion füllt sich der Zylinderraum durch einen Ansaugstutzen, der mit einem belüfteten Medikamentenfläschchen verbunden ist. Bei der Injektion wird dieser Zugang durch den Kolben verschlossen.

3.2.3.1.2. Eigenschaften des Injektors

Der "MED-E Jet Injector" erzeugt im Gegensatz zu den bisher üblichen, mit einem Federmechanismus betriebenen Injektoren keine Drücke, die zu Beginn des Injektionsvorganges extrem hoch (bei ca. 2700 psi = 183.6 atm) liegen und dann kontinuierlich abfallen. Der zur Verfügung stehende Maximaldruck bewegt sich in einem Bereich zwischen dem eingestellten Mindestdruck und dem in der Druckflasche herrschenden Druck, also etwa 750 psi = 51 atm (COHN et al. 1972).

Ebenso wie die bisher üblichen Jet-Injektoren zeigt der "MED-E Jet Injector" eine typische Verteilung des injizierten Materials. Nach Durchdringen der Haut streut es in alle Richtungen (COHN et al. 1972), ohne daß eine radiäre Verteilung gefunden wurde. Voraussetzung dafür ist ein festes Andrücken des Injektors an die Haut. Besteht ein Abstand zwischen Haut und Injektordüse, erfolgt die Injektion intracutan.

Nähere Untersuchungen mit üblichen Injektoren, deren Ergebnisse eine Übertragung auf die hier durchgeführte Technik erlauben dürften,zeigten folgendes:

Die applizierte Flüssigkeit verteilt sich großvolumiger als nach N, wobei eine geringere Eindringtiefe bei kleinerem Düsendurchmesser erzielt wird (WELLER und LINDER 1966). Hier wurde in einem Humanversuch Röntgenkontrastmittel injiziert.

Das Ausmaß der Verteilung und die Eindringtiefe stehen in direkter Beziehung zum injizierten Volumen (BENNETT et al. 1971). Bei Kontrastmittelinjektion in die Femoralregion von Ratten fanden sich keine Blutgefäßläsionen (BENNETT et al. 1971), während die Läsion eines Temporalarterienastes bei lokaler Steroidtherapie beobachtet wurde (MOYNAHAN und BOWYER 1965).

Auch beim "MED-E Jet Injector" wurde bei in vitro-Versuchen eine direkte Beziehung zwischen injiziertem Volumen und Eindringtiefe gefunden (MC KENZIE und SHAFFER 1978). COHN et al. (1972) und BLACK (1978) untersuchten die Eindringtiefe an Leichen und Amputationspräparaten. Die Impfflüssigkeit drang 2,5 bis 3 cm ins Gewebe ein (COHN et al. 1972). Dabei drang sie gelegentlich durch die Fascie bis in die Muskulatur vor, wobei BLACK diese Beobachtung nur bei "hohem" Mindestdruck machte. MC KENZIE und SHAFFER (1978) konnten am Leichenpräparat keine Penetration in die Vena jugularis erzielen, Nerven wurden durch injizierten Farbstoff angefärbt (COHN et al. 1972).

Das Prinzip zur Dosierung am "MED-E Jet Injector" erlaubt es selbst Sehbehinderten, mit Hilfe ihres Tastsinnes die erforderliche Dosis einzustellen. Dosierungsfehler, die bei älteren Patienten in be-

achtlichem Maße bei Benutzung von Spritze und Kanüle auftreten (COHN et al. 1974), werden deutlich vermindert. Der "MED-E Jet Injector" ist genau in der Dosierung und erfordert minimalen Aufwand zur Sterilisation (NEUFELD und KATZ 1977).

Nach einer Injektion besteht die Möglichkeit des Bakterienwachstums innerhalb des insulingefüllten Zylinders. Allerdings konnten COHN et al. (1972) und MC KENZIE und SHAFFER (1978) kein Bakterienwachstum auf Blutagarplatten nachweisen. Der hohe Druck, dem die Flüssigkeit bei dem Injektionsvorgang ausgesetzt ist, könne einen Autoklaveffekt haben (COHN et al. 1972). Nach Angaben des Herstellers reiche eine Sterilisation pro Woche (MC KENZIE und SHAFFER 1978). Bei 3jähriger Anwendung des "MED-E Jet Injectors" ist kein Fall von Kontamination aufgetreten (MC KENZIE und SHAFFER 1978). Der Injektor macht die Übertragung von Hepatitis aufgrund eines kontinuierlichen Jet streams unwahrscheinlich. Bei Massenimmunisierungen wird die Düse mit Alkohol abgewischt(MC KENZIE und SHAFFER 1978).

Gewebeveränderungen im Sinne einer Entzündung wurden nach einjähriger Benutzung eines Jet Injektors nicht in größerem Ausmaß als nach N beobachtet (WELLER und LINDER 1966). In der Insulintherapie konnten COHN et al. (1974) an einzelnen Patienten zeigen, daß bei Benutzung des "MED-E Jet Injectors" Entzündungszeichen und Lipodystrophie seltener und in geringerem Umfang auftraten. Die Schmerzempfindung ist bei Jet-Injektion minimal (HINGSON et al. 1947; MUMFORD und JACKSON 1976; COHN et al. 1974).

Die Insulinapplikation mittels Jet Injektor wurde bisher unterschiedlich beurteilt. So stellten DANOWSKI und SUNDER (1978) fest, daß mit einem Jet

Injektor eine zufriedenstellende Stoffwechselkontrolle bei Diabetikern erzielt werde. In einer Gegenüberstellung eines herkömmlichen Jet Injektors mit der Kanülentechnik fanden PERKIN et al. (1950) sowie WELLER und LINDER (1966) ähnliche Blutglukosespiegel. Dagegen erzielten COHN et al. (1974) mit dem "MED-E Jet Injector" unterschiedliche IRI- und BG-Spiegel nach N und Inj, eine statistische Analyse ergebe jedoch keine schlüssigen Ergebnisse. In 4 Beispielen wurden in jedem Fall höhere IRI-Spiegel nach Inj erzielt (COHN et al. 1974).

3.2.3.2. Versuchsbedingungen

Alle Injektionen erfolgten nach denselben Vorbereitungen wie bei N in das abdominelle Subcutangewebe.

Für die Untersuchungen bei den verschiedenen Patienten wurde der Injektorkopf zerlegt, gereinigt und bei 120°C für 20 min im Autoklaven sterilisiert. Da nur ein Injektorkopf für die verschiedenen Lösungen zur Verfügung stand, war dieses Vorgehen notwendig. Nach Zusammenbau und Bestückung des Gerätes mit der Injektionsflüssigkeit wurde durch mehrmaliges Vor- und Zurückziehen des Kolbens die Luft aus dem Austreibungszylinder entfernt. Dabei tritt neben der Luft auch Insulin aus. Eine Insuffizienz der Düse nach dem Sterilisationsvorgang war durch Umdrehen derselben und nachfolgendem Durchspritzen einfach zu beheben. Nach Aufschütteln der Injektionslösung wurde eine Funktionsprüfung durchgeführt. Bei einer Dosierung von 0.5 ml = 2 Insulineinheiten mußte der austretende Jet stream gerade und scharf abgrenzbar sein.

Es ergeben sich also Insulinverluste beim Füllen des Austreibungszylinders mit Insulin sowie bei

der Reinigung einer verstopften Düse. Bei Insulinpräparationen, die vor Gebrauch aufgeschüttelt werden müssen, treten weitere Verluste auf. Die Insulinfläschchen können nicht ganz aufgebraucht werden, da beim Aufschütteln des Insulins keine Luft in den Austreibungszylinder gelangen darf.

Wenn die Haut nach Desinfektion völlig abgetrocknet war, wurde der Patient zum „Ruhighalten" veranlaßt und das Gerät fest der Haut angepreßt. Dadurch wurde einer fehlerhaften intracutanen Injektion und einer oberflächlichen Hautverletzung begegnet. Nach erfolgter Injektion wurde die Düse für weitere 5 sec der Haut angepreßt, um einen Reflux von Blut und Injektionsflüssigkeit zu vermeiden.

Der Mindestdruck für die Injektionen war auf 300 psi (20.4 atm) eingestellt. Seitens des Herstellers wurde versichert, daß damit eine zufriedenstellende Eindringtiefe bei allen Patienten gewährleistet sei. In der Druckflasche herrschte ein konstanter Druck von 750 psi (51 atm) bei Zimmertemperatur.

3.2.4. Dosierungsgenauigkeit der Applikation mittels Kanüle und Injektor

Die Dosierungsgenauigkeit beider Injektionstechniken wurde in einer Versuchsreihe mit destilliertem Wasser überprüft, 1 ml Wasser entspricht 1 g.

Dabei wurde die abgesetzte Menge, die in 0.1 ml Schritten von 0.1 ml bis 1 ml variiert wurde, mit einer Laboratoriumswaage bestimmt. Mit der Kanülentechnik wurde direkt in ein Gefäß gespritzt, mit dem Injektor wurde über einen weichen, der Düse fest-

angepreßten Gummischlauch, der sowohl den Druck der Injektionsflüssigkeit aufnehmen als auch ein Volumen bis zu 1ml fassen konnte, in das Gefäß injiziert. Dadurch wurde das Zurückspritzen der Flüssigkeit vermieden, jedoch zeigten sich während des Wägevorganges geringfügige Wasserverluste durch Verdunstung. Die Ergebnisse zeigt Tab. 3.1.

Tab. 3.1:

Vergleich zwischen vorgegebener Dosierung und tatsächlich gemessener Menge über arithmetischen Mittelwert ($\bar{x}$) bei n = 6, Standardabweichung der Einzelwerte ($\pm$ SD), gemessener Menge in % der Dosierung und Variationskoeffizient (Vk) in % für N und Inj

Dosierung (ml)	N				Inj			
	$\bar{x}$ (ml)	$\pm$ SD (ml)	%	Vk %	$\bar{x}$ (ml)	$\pm$ SD (ml)	%	Vk %
0.1	0.116	0.011	116	9.12	0.100	0.002	100	1.65
0.2	0.219	0.009	110	4.03	0.198	0.002	99	0.99
0.3	0.322	0.009	107	2.83	0.292	0.003	97	1.09
0.4	0.421	0.011	105	2.50	0.389	0.002	97	0.42
0.5	0.519	0.009	104	1.79	0.484	0.006	97	1.20
0.6	0.619	0.009	103	1.49	0.582	0.002	97	0.32
0.7	0.713	0.009	102	1.22	0.678	0.003	97	0.44
0.8	0.820	0.010	103	1.22	0.774	0.006	97	0.74
0.9	0.917	0.010	102	1.14	0.868	0.004	96	0.44
1.0	1.016	0.009	102	0.89	0.967	0.003	97	0.34

Beim Vergleich zwischen der tatsächlich gemessenen Menge und der Dosierung beträgt der Fehler bei Inj bis zu 4 %, bei N bis zu 16 %. Allerdings bleibt der Fehler bei Dosierungen ab 0.5 ml bei N und Inj annähernd gleich. Aus dem Variationskoeffizienten ist die höhere Präzision bei Gabe per Inj ersichtlich. In der gesamten Untersuchung wurde nur ein Injektor mit dazugehörigem Injektorkopf eingesetzt.

3.3. Insuline

In der vorliegenden Untersuchung wurden 3 verschiedene Insuline in Dosierungen zwischen 6 und 40 E appliziert. Die verabreichten Volumina betrugen also bei Insulinen mit 40 E/ml 0.15 bis 1 ml. Folgende Insuline wurden untersucht:

Altinsulin	- Insulin S Hoechst^{R}
Kristallines Verzögerungsinsulin	- Monotard^{R} Novo
Gelöstes Verzögerungsinsulin	- Depot-Insulin S Hoechst^{R}

3.3.1. Altinsulin

Das Altinsulin vom Schwein, Insulin S Hoechst^{R}, ist eine klare Lösung mit einem pH von 3. Es hat damit üblicherweise eine Wirkungsdauer von 6 - 8 h mit einem Wirkungsmaximum nach etwa 2 - 4 h (SAUER 1977).

3.3.2. Kristallines Insulin Monotard^{R}

Das Intermediärinsulin Monotard^{R} liegt in einer Suspension von 30 % amorphem und 70 % kristallinem Insulin vom Schwein vor (SAUER 1977). Seine Wirkung setzt etwa nach 2 h ein und hat ein Maximum zwischen der 6. - 12. Stunde (SCHLICHTKRULL et al. 1975). Die Wirkungsdauer beträgt 16 h, höchstens bis zu 20 h (SAUER 1977). In einem Acetatpuffer, der einen pH von 7.3 gewährleistet, wird die Kristallisierung des Insulins bzw. das Vorliegen in amorpher Form durch die Anwesenheit von Zink in einer Konzentration von 0.22 mg/100 E erreicht (SAUER 1977).

3.3.3. Gelöstes Insulin, Depot-Insulin S Hoechst^{R}

Das Intermediärinsulin Depot-Insulin S Hoechst^{R} liegt in einer sauren Lösung mit einem pH von 3 vor.

Als Verzögerungsstoffe sind Surfen und Zink in einer Konzentration von 0.4 mg/100 E bzw. 0.015mg Zn/100 E zugesetzt. Beim neutralen pH des Gewebes fällt das Insulin zusammen mit dem Surfen aus. Durch langsame Insulinfreisetzung aus diesem Komplex beträgt die Wirkungsdauer 12 - 16 h (SAUER 1977).

3.4. Parameter

3.4.1. Gewinnung der Serumproben

Die Blutproben wurden über eine Verweilkanüle in der Cubitalvene gewonnen. Daraufhin wurden sie in Eiswasser auf 4° C abgekühlt. Nach Zentrifugieren der Proben wurde das Serum abpipettiert und bei -18° C gelagert. Die Proben wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut und sofort verarbeitet.

3.4.2. Bestimmung des immunreaktiven Insulins (IRI)

Die IRI-Bestimmung erfolgte nach WIDE und PORATH (1966) mit an eine feste Phase gebundenen Antikörpern. Dazu wurde das Radioimmuno-Testbesteck Phadebas^{R}-Insulin-Test der Firma Pharmacia Diagnostics benutzt.

Im Radio-Immuno-Assay (RIA) werden der Probe eine definierte, geringe Menge radioaktiv markierten Insulins (Ins.-^{125}J) und eine bestimmte Menge an Insulinantikörpern (AK), die an eine feste Phase gebunden und damit leicht abtrennbar sind, zugesetzt. Während der Inkubationsphase kompetiert das im Serum vorliegende Insulin mit dem Ins.-^{125}J um die AK-Bindungsstellen. Anschließend werden die mit Insulin beladenen AK abgetrennt und die Radioaktivität dieser Teilchen bestimmt. Mit zunehmendem Insulingehalt im Serum wird weniger radioaktives Insulin gebunden, und

damit werden auch niedrigere Zählraten im Gammazähler gemessen.

Befinden sich nun endogene AK im Serum, so bieten sich dem markierten Insulin neben der definierten Menge an abtrennbaren AK zusätzliche Bindungsstellen. Radioaktives Insulin bindet sich an endogene AK, die nicht mit der benutzten Methode abgetrennt werden können und damit dem Zählvorgang entgehen. Damit werden bei der Auswertung falsch hohe Insulinkonzentrationen vorgetäuscht, da die Zählraten relativ niedriger sind (Kap. 3.4.5.).

3.4.3. Bestimmung der Blutglukose (BG)

Die BG-Bestimmung erfolgte ebenfalls in Venenblut. Nach der Probengewinnung wurde sofort das Eiweiß denaturiert und das Material bei 4 - 8°C gekühlt. Spätestens am darauffolgenden Tag wurde nach der Modifikation von WERNER, REY und WIELINGER (1970) mit Hilfe der GOD-Perid^{R}-Methode die BG-Konzentration gemessen. Die Messung erfolgte mit einem Auto-Analyzer^{R} der 2. Generation der Firma Technicon.

3.4.4. Bestimmung des C-Peptids (CP)

Die C-Peptid-Bestimmungen erfolgten mit dem Testbesteck RIA-mat^{R} C-Peptid der Firma Byk-Mallinckrodt, das auf einem von KANEKO et al. (1974) angegebenen Doppelantikörper-RIA beruht.

Bei der radioimmunologischen Bestimmung des CP werden der Probe neben Pufferlösung definierte Mengen markierten CP (^{125}J-CP) und CP-Antiserum zugesetzt. In der Inkubationsphase kompetiert das markierte CP mit dem zu messenden CP um die Antikörperbindungs-

stellen. Nun werden Antikörper gegen die CP-Antikörper zugesetzt. Nach Inkubation können diese Doppelantikörperkomplexe durch Zentrifugieren abgetrennt werden. Die Radioaktivität dieser Teilchen wird bestimmt und über eine Standardkurve die CP-Konzentration in der Probe ermittelt.

3.4.4.1. C-Peptid-Bestimmung im Serum

Die CP-Bestimmung im Serum erfolgte nach dem angegebenen Prinzip mit den wie unter Kap. 3.4.1. vorbehandelten Serumproben.

3.4.4.2. C-Peptid-Bestimmung im Harn

Für die CP-Bestimmung im Harn wurde dieser über 6 h bzw. 12 h entsprechend dem Testzeitraum gesammelt. Die Gesamtmenge des Urins wurde bestimmt und eine Probe bei -18° C gelagert. Das Auftauen erfolgte bei Zimmertemperatur. Der Urin wurde mit einem Phosphat-Puffer im Verhältnis 1:5 verdünnt (GRÜNEKLEE und HEDTMANN 1977). Durch die Verdünnung ist es möglich, im optimalen Bereich der Standardverdünnungsreihe zu messen.

3.4.5. Beurteilung von Hautveränderungen

Im Anschluß an die Injektionen wurde auf punktförmige Blutungen an der Injektionsstelle geachtet. Am darauffolgenden Tag wurde der Injektionsort auf Druckschmerz, Rötung und Hämatombildung untersucht. Diese Einteilung in verschiedene Kategorien sollte möglichst objektive Ergebnisse liefern. Aus diesem Grund wurde die Schmerzempfindung bei der Injektion ebenfalls erst am folgenden Tag bewertet.

3.4.6. Störungen des Insulin-Radio-Immuno-Assays (RIA)

Nach einer über mehrere Monate andauernden Insulinbehandlung können Patienten Insulinantikörper (AK) entwickeln (BERSON et al. 1956; FANKHAUSER 1969). Mit steigendem Reinheitsgrad des Insulins vermindert sich die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß der AK-Bildung (DECKERT et al. 1974; CHANCE et al. 1976; GALLOWAY und BRESSLER 1978). FØLLING et al. (1976) konnten allerdings keine signifikanten Änderungen des AK-Verhaltens nach Wechsel zu höhergereinigten Insulinen erkennen. Nach Umstellung oder Beginn der Therapie mit Monocomponent-Insulin (Monotard^{R}) fanden jedoch BRUNI et al. (1978) sowie HEDING et al. (1980) niedrigere AK-Werte.

Der Einfluß dieser Insulinantikörper (AK) auf das Ergebnis des RIA wurde in Kap. 3.4.2. angesprochen. Daher muß das Vorhandensein von störenden AK, die von unterschiedlicher Insulinaffinität sein können (KERP und KASEMIR 1976), ausgeschlossen werden. Dies soll mit zwei einander ergänzenden Methoden erreicht werden.

3.4.6.1. Bestimmung der Insulinantikörper durch Differentialadsorption (KERP et al. 1966; Modifikation GRÜNEKLEE et al. 1970).

3.4.6.1.1. Methode

Einem Aliquot wird eine definierte Menge radioaktiv markierten Insulins (1 mE) zugesetzt. Nach Inkubation wird Zellulose hinzugegeben, die das nicht an Insulin-AK gebundene Insulin adsorbiert. Nach Zentrifugieren wird die eine Hälfte des Überstandes in ein zweites

Röhrchen pipettiert. Im ersten Röhrchen befindet sich das an Zellulose adsorbierte freie Insulin zusammen mit einer Hälfte des im Überstand befindlichen, an AK gebundenen Insulins. Im zweiten Röhrchen befindet sich nur gebundenes Insulin. Die unterschiedliche Radioaktivität über beiden Röhrchen wird getrennt gemessen und das freie Insulin in % des Gesamtinsulins bestimmt. Über ein graphisch-rechnerisches Verfahren wird diejenige Serummenge ermittelt, die die eingesetzte 1 mE des markierten Insulins zu 50 % bindet.

Die Meßzahl der Insulinbindung wird folgendermaßen errechnet:

$$\frac{\text{1.000 ul (Reaktionsvolumen)}}{\text{x ul (ermittelte Menge, die 50 \% Insulin bindet)}} = T$$

3.4.6.1.2. Ergebnis der Kontrolluntersuchung

Von den 18 Patienten, die länger als 6 Tage mit Insulin behandelt worden sind, zeigen 15 Patienten AK-Titer < 2 und liegen damit innerhalb des Normalbereiches für Stoffwechselgesunde (GRÜNEKLEE 1976). Die Patienten Ko, St und Pu zeigen mit einem Titer von 2.5, 2.6 und 3.4 leicht erhöhte AK-Titer. Ihre Proben wurden von der IRI-Bestimmung ausgeschlossen.

3.4.6.2. Bestimmung des Effektes von Antikörpern auf Insulinwiederfindungskurven

Auch niedrige AK-Konzentrationen, die nicht im ersten Kontrollverfahren erfaßt wurden, können die Wiederfindungskurven eingewogenen Insulins im Sinne von erhöhten Werten stören.

3.4.6.2.1. Methode

Mit der folgenden Versuchsanordnung wurde der AK-Effekt untersucht:

	Serum (ml)	Standard lösung (ml)	Puffer (ml)	eingewogenes Insulin (uE/ml)
Ansatz 1	0.2	-	-	-
Ansatz 2	0.2	0.2	-	160
Ansatz 3	0.2	0.2	0.4	80
Ansatz 4	0.2	0.2	1.2	40

Die Insulinstandardlösung enthielt 320 uE/ml.

Das Serum von 4 Patienten wurde mit einer anderen Standardlösung untersucht, die zugesetzte Insulinmenge pro ml war für den jeweiligen Ansatz gleich.

Die ermittelten Werte wurden in % der für die jeweiligen Ansätze berechneten IRI-Werte dargestellt. In die Berechnungen fließt bei jedem Wert der Basalwert, der durch AK verfälscht sein kann, mit ein.

3.4.6.2.2. Ergebnis der Kontrolluntersuchung

Die Ergebnisse zeigt Tab. 7.4. (Anhang). Lediglich bei dem Patienten Pu mit einem AK-Titer von 3.4 findet sich ein Prozentwert > 100, das Vergleichsserum mit einem AK-Titer von 14.5 zeigt in jeder Messung die maximal bestimmbare IRI-Konzentration. Damit braucht kein weiterer Patient von der IRI-Bestimmung ausgeschlossen werden.

3.5. Untersuchungsablauf

3.5.1. Patienten-Gruppe 1 (Altinsulin)

Für die 8 Patienten, die in der Erstuntersuchung mit Altinsulin behandelt wurden, war ein Programm innerhalb von 5 Tagen vorgesehen:

1. Gabe von 1 ml O.9 % NaCl-Lösung (NaCl) per Inj
2. Gabe von Altinsulin (O.1 E/kg KG) per N
3. Gabe von Altinsulin (O.1 E/kg KG) per Inj.

Auf eine Randomisierung der Applikationsfolge mußte verzichtet werden, da der Injektorkopf nicht uneingeschränkt zur Verfügung stand. Er hätte kurz hintereinander ohne vorherige Reinigung und Sterilisation mit verschiedenen Lösungen versehen werden müssen, und die Gefahr der Vermischung zweier Lösungen wäre zu groß geworden.

Aufgrund der Wirkungskinetik des Altinsulins ist eine Beeinflussung der Basalwerte des darauffolgenden Tages ausgeschlossen. Die Reihenfolge der Injektionen ist aus Tab. 7.1 (Anhang) ersichtlich. Der Zeitpunkt der Injektion lag zwischen 1/2 8 und 8 Uhr morgens. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch nüchtern. Aus Abb. 3.2 sind die Zeiten für Blutabnahmen und weitere Versuchsbedingungen ersichtlich.

Bei Auftreten von Hypoglykämiesymptomen wurden 25 g Glukose infundiert (Tab. 7.23). Wegen dieses Eingriffs wurden die folgenden BG-Werte nicht weiter berücksichtigt. Das möglicherweise hierdurch vermehrt freigesetzte Insulin dürfte angesichts des subtotalen bzw. totalen endogenen Insulinmangels nicht ins Gewicht fallen.

Zeit	0'	20'	40'	60'	2 h	3 h	4 h	6 h
IRI	x	x	x	x	x	x	x	x
BG	x	x	x	x	x	x	x	x
CP	x	x	-	-	x	-	x	x
Harnsammel-periode	———							
Nahrungs-karenz	———							
Körperliche Ruhe	———Liegen———							

Abb. 3.2:
Untersuchungsablauf in Patienten-Gruppe 1 (Erst-untersuchung)

In einer Zusatzuntersuchung mit kürzeren Meßintervallen sollten frühzeitige IRI-Anstiege erfaßt werden, die in der 1. Untersuchung nicht deutlich werden konnten. Folgendes Programm war vorgesehen:

1. Gabe von Altinsulin (0.1 E/kg KG) per N
2. Gabe von Altinsulin (0.1 E/kg KG) per Inj

Die Zeiten der Blutabnahmen sind aus Abb. 3.3 ersichtlich. Während des gesamten Tests blieben die Patienten nüchtern und ruhten auf einer Liege.

Zeit	0'	1'	3'	5'	7'	10'	20'	40'	60'	120'
IRI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BG	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Abb. 3.3:
Untersuchungsablauf in Patienten-Gruppe 1 (Zusatz-untersuchung)

3.5.2. Patienten-Gruppe 2 (Verzögerungsinsuline)

Fürdiese Patienten war ein zweitägiges Programm vorgesehen:

1. Gabe von Insulin per N (0.3 - 0.6 E/kg KG)
2. Gabe von Insulin per Inj (0.3 - 0.6 E/kg KG)

Die Patienten wurden mit derjenigen Insulindosis behandelt, auf die sie eingestellt waren. Eine Beeinflussung der Basalwerte durch Insulingaben am Vortage ist möglich, jedoch aus therapeutischen Erwägungen nicht zu umgehen. Die Applikationsfolge ist aus Tab. 7.1 (Anhang) ersichtlich. Der Zeitpunkt der Injektion lag zwischen 1/2 8 und 8 Uhr. An beiden Tagen wurde das gleiche Diät- und Insulinregime eingehalten. Nähere Angaben zur Diät und Essenszeiten der einzelnen Patienten finden sich in Tab. 7.3. (Anhang). Bei 8 Patienten wurde aus therapeutischen Erwägungen eine Abendinjektion nach Abnahme des 9 h-Wertes notwendig. Die 12 h-Werte für IRI und BG wurden für die rechnerische Bearbeitung nicht berücksichtigt.

Zeit	8^{00}	9^{00}	10^{00}	11^{00}	13^{00}	15^{00}	17^{00}	20^{00}
IRI	x	x	x	x	x	x	x	x
BG	x	x	x	x	x	x	x	x
CP	x	-	x	-	x	x	x	x
Harnsammel-periode	———							
Körperliche Arbeit	Ruhe im Liegen					Leichtes Umhergehen		

Abb. 3.4:
Untersuchungsablauf in Patienten-Gruppe 2

In 3 Fällen wurden Hypoglykämiesymptome mit zusätzlichen Kohlenhydratgaben per os gemildert.
Die Zeiten für Blutabnahmen und Versuchsbedingungen zeigt Abb. 3.4.

3.6. Auswertung der Ergebnisse

Die unter standardisierten Bedingungen gewonnenen Ergebnisse wurden im Großrechner der Universität Düsseldorf über den Terminal des Diabetes-Forschungsinstitutes weiter bearbeitet. Neben Mittelwerten und Flächen unter den Kurven von IRI und BG werden auch Einzelkurven beispielhaft im Kap. 4 dargestellt.

Für IRI und BG wurde der geometrische Mittelwert (GM) berechnet, da sich nach Bestimmung des arithmetischen Mittelwertes ($\bar{x}$) Standardabweichungen der Einzelwerte (SD) $\geq$ 33 1/3 % der $\bar{x}$ ergaben. Der geometrische Mittelwert entspricht einer linksschiefen Verteilung, wie sie bei Parametern des strömenden Blutes vorzuliegen scheint. Nach Logarithmierung der Einzelwerte wurden die arithmetischen Mittel mit den dazugehörigen Standardabweichungen bestimmt. Dieses Vorgehen schlägt sich in der Bezeichnung der Mittelwerte mit den dazugehörigen Abweichungen nieder:

Geometrischer Mittelwert (GM):

$$lg^{-1} \; (\bar{x} \; lg \; x_i)$$

Abweichung nach unten (GM - S):

$$lg^{-1} \; (\bar{x} \; lg \; x_i - SD \; lg \; x_i)$$

Abweichung nach oben (GM + S):

$$lg^{-1} \; (\bar{x} \; lg \; x_i + SD \; lg \; x_i)$$

Für die Berechnungen zur Bioverfügbarkeit des applizierten Insulins und seines Effektes auf die BG wurden die IRI- und BG-Kurven nach Gabe von Altinsulin über den Beobachtungszeitraum O. h - 6. h, nach Gabe der Verzögerungsinsuline über den Zeitraum O. h - 9. h integriert. Beim Vergleich der IRI- und BG-Flächen nach N und Inj wurden geringfügige Streuungen der intraindividuellen Basalwerte vernachlässigt. Zur statistischen Signifikanz-Überprüfung wurde der T-Test für abhängige Gruppen (WEBER 1972) angewendet. Aufgrund der linksschiefen Verteilungsfunktion der Parameter IRI und BG wurde der T-Test nach Logarithmierung der Einzelflächen durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Kinetik des applizierten Insulins

4.1.1. Kinetik nach Gabe von Altinsulin (RI)

4.1.1.1. Mittelwerte

Nach Altinsulingabe per N und Inj findet sich bis zur 20. min ein IRI-Anstieg von 12 und 10 µE/ml. Nach Inj ergibt sich ein zweigipfliger Kurvenverlauf mit einem Maximum zur 2. h. Der Maximalwert bei N wird zwischen der 2. und 3. h erreicht und zeigt gegenüber dem niedrigeren Höchstwert bei Inj einen weniger steilen Anstieg und Abfall des IRI. Nach N liegen die Meßwerte ab der 20. min höher als nach Inj. Es wird ein länger andauernder, höherer IRI-Spiegel mit höheren Endkonzentrationen erreicht.

Beide Verlaufskurven sind von der Kurve nach Gabe von NaCl deutlich verschieden (Abb. 4.1, Seite 28).

4.1.1.2. Einzelbeobachtungen

Nach N zeigen 3 Patienten, nach Inj 4 Patienten Gipfelwerte bis zur 20. min (Tab. 7.7, Anhang).

In der Zusatzuntersuchung zeigt sich bei 2 Patienten ein deutlich undulierendes Ansteigen der IRI-Werte bis zur 10. min (Abb. 4.2).

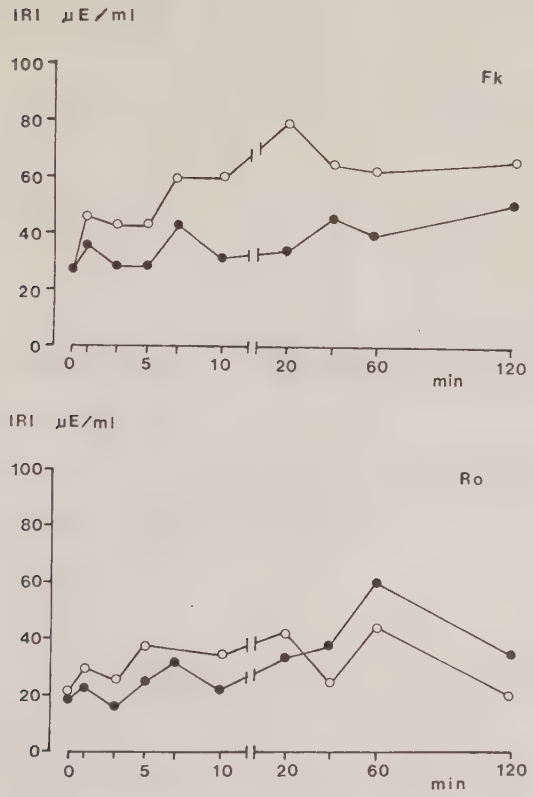

Abb. 4.2:

IRI der Patienten Fk und Ro nach Gabe von RI per Kanüle ●—● ; nach Gabe von RI per Inj ○—○ .

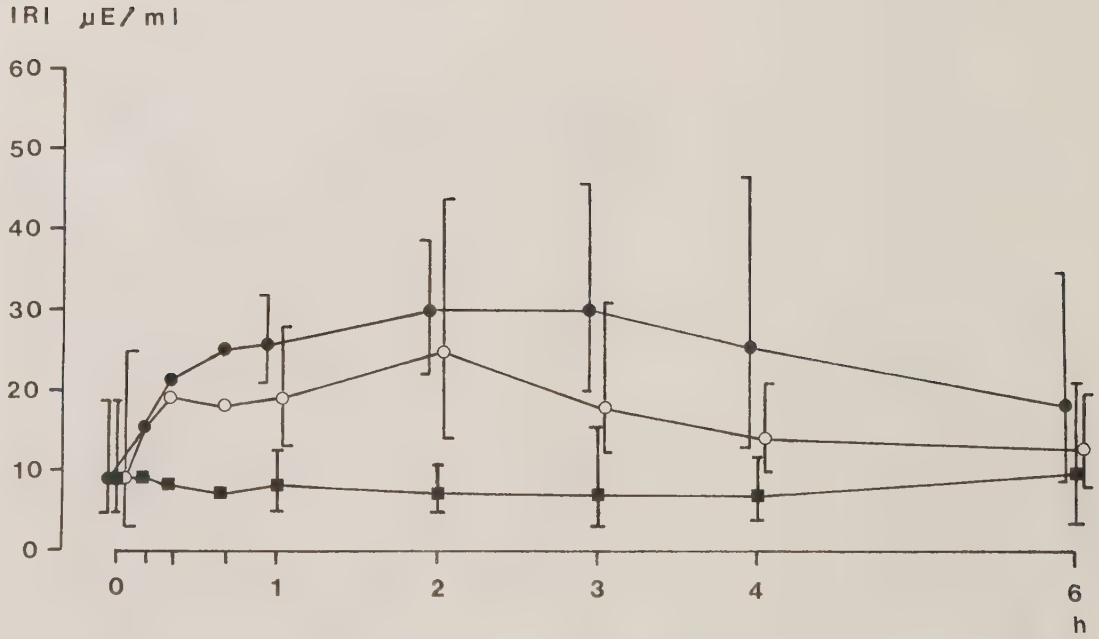

Abb. 4.1:

IRI nach Gabe von Altinsulin (RI). Geometrische Mittelwerte (GM, n = 8) mit Abweichung der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe von RI per Kanüle ●–● ; nach Gabe von IRI per Inj ○–○ ; nach Gabe von NaCl per Injektor ■–■ .

Innerhalb der ersten 10 min werden keine IRI-Anstiege gefunden, auf die ein derartiger Abfall der Werte erfolgt, so daß sich im 10 min-Wert keine Änderung zum Basalwert ergibt (Tab. 7.8, Anhang).

Während sich in der Mittelwertkurve nach N ein eingipfliger IRI-Verlauf zeigt, findet sich bei der Einzelauswertung der Probanden bei 5 von 8 Patienten ein zweigipfliger Kurvenverlauf. Nach einem frühen Anstieg bis zur 40. min entwickelt sich ein 2. Gipfel zwischen der 2. h und 4. h. Bei drei Patienten, die relativ hohe IRI-Werte aufweisen, lassen sich die höheren IRI-Werte nach N zu späteren Zeitpunkten deutlich erkennen (Abb. 4.3, Seite 30).

4.1.2. Kinetik nach Gabe des kristallinen Verzögerungsinsulins Monotard^{R} (KI)

4.1.2.1. Mittelwerte

Nach Gabe von Monotard^{R} per Inj findet sich ein stärkerer Anstieg des IRI bis zur 1. h. Bereits 3 h nach der Injektion hat sich ein deutliches Maximum ausgebildet. Danach sinken die IRI-Werte kontinuierlich ab.

Dem gegenüber steigt der IRI-Spiegel nach N stetig bis zur 5. h an. Einem flacheren Kurvenverlauf nach N steht eine IRI-Kurve nach Inj gegenüber, die ein deutlich früheres Maximum aufweist (Abb. 4.4, Seite 31).

4.1.2.2. Einzelbeobachtungen

Bei 7 von 9 Patienten zeigt sich ein stärkerer initialer Anstieg des IRI nach Inj. Innerhalb der ersten 5 h nach Testbeginn werden überwiegend höhere Werte bei Inj gefunden. Spätestens zur 9. h sind die IRI-Spiegel

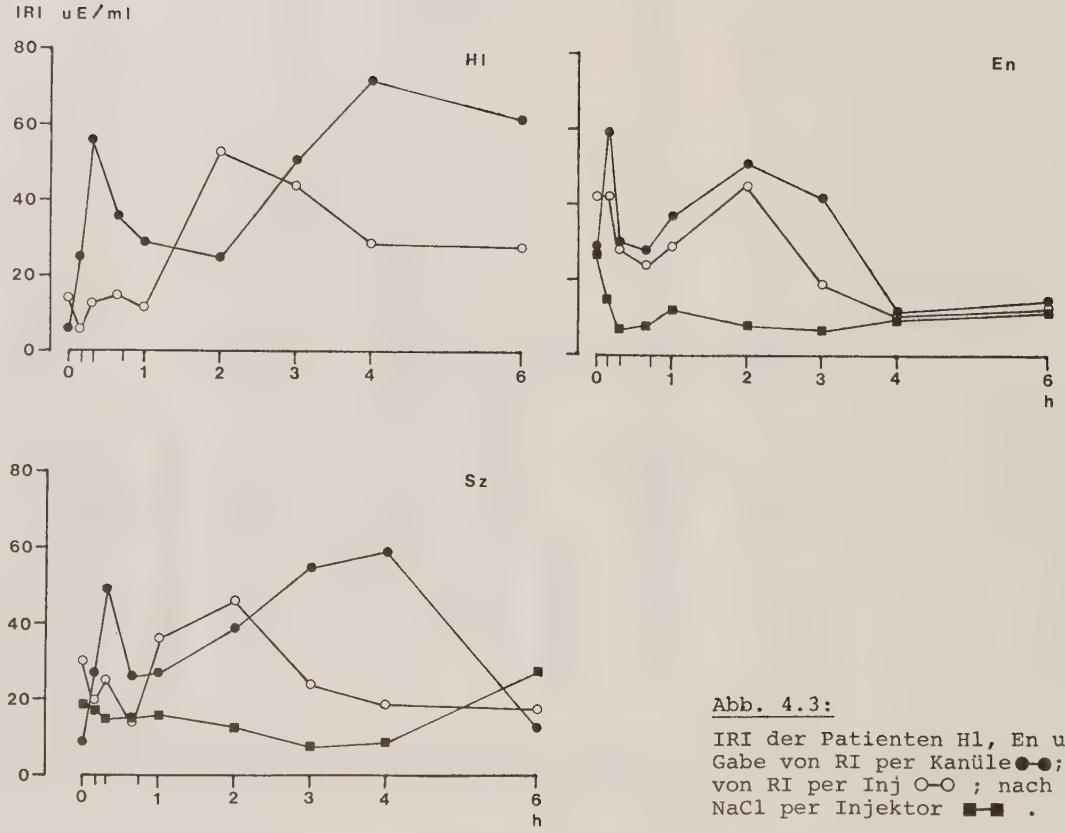

Abb. 4.3:

IRI der Patienten Hl, En und Sz nach Gabe von RI per Kanüle ●—●; nach Gabe von RI per Inj ○—○ ; nach Gabe von NaCl per Injektor ■—■ .

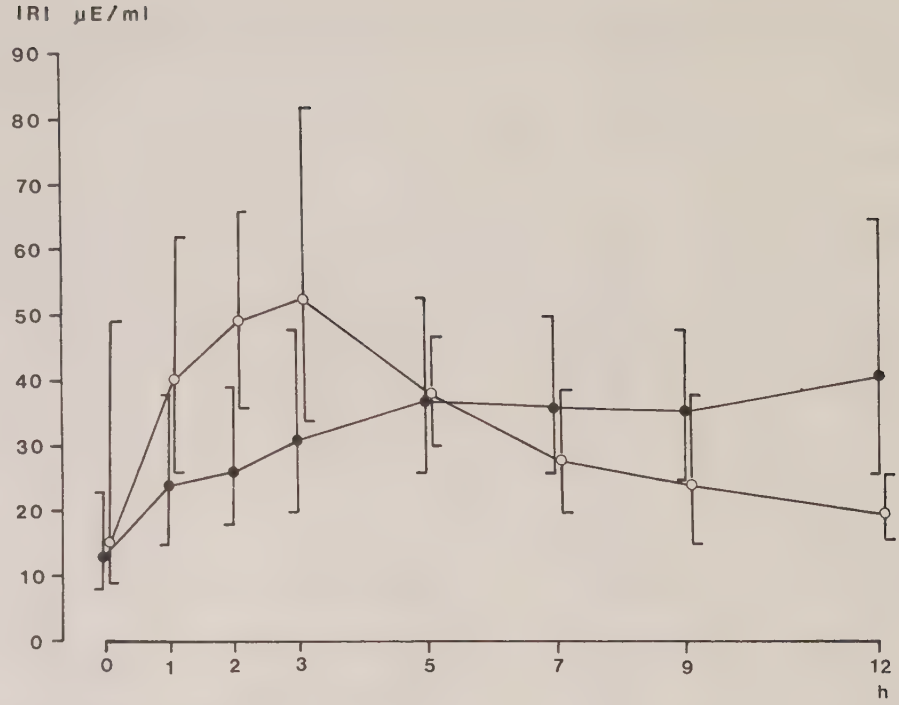

Abb. 4.4:

IRI nach Gabe von Monotard^{R} (KI). Geometrische Mittelwerte (GM, n = 9) mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe von KI per Kanüle ●–● ; nach Gabe von KI per Inj ○–○ .

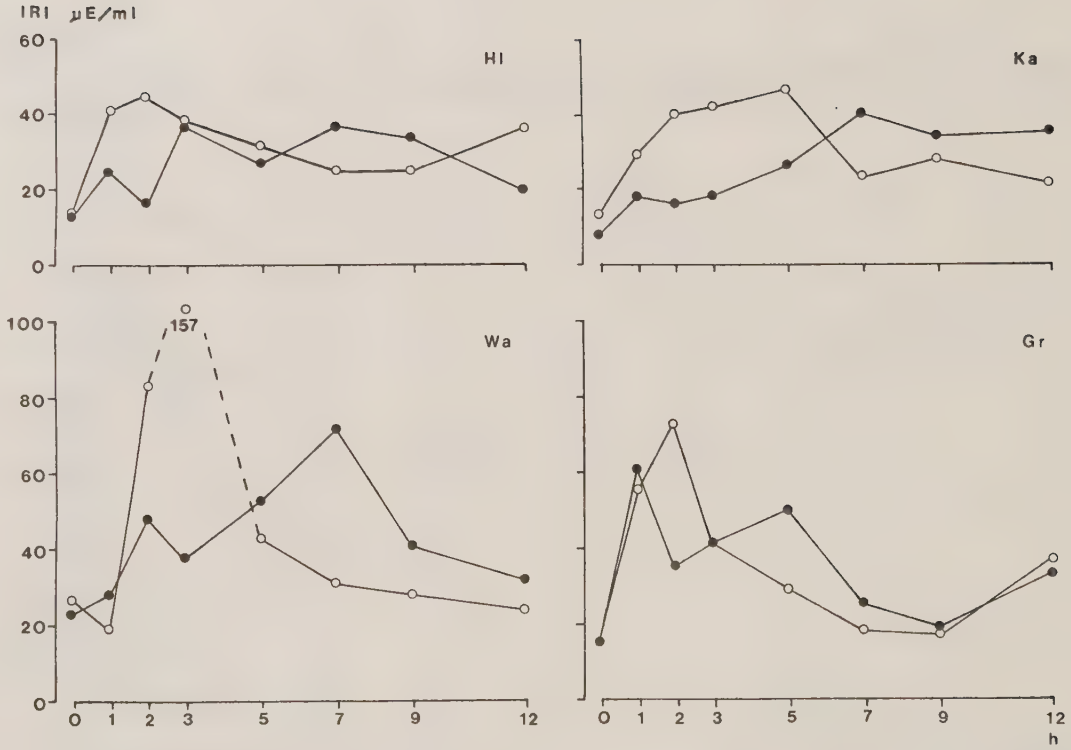

Abb. 4.5:

IRI der Patienten Wa, Ka, Hl und Gr nach Gabe von KI per Kanüle ●—●; nach Gabe von KI per Inj ○—○ .

nach Inj unter die Werte nach N abgesunken (Tab. 7.9, Anhang).

Nach Inj werden die Maximalwerte bis auf eine Ausnahme bis zur 3. h erreicht. Diese Werte übertreffen die Spitzenwerte nach N in 7 von 9 Fällen. Hier werden die Maxima zur 5. h und später gefunden.

Die IRI-Kurve nach Inj ist bei 6 Patienten eingipflig, nach N fallen zwei verschiedene Verläufe auf:

1. Ein deutlich zweigipfliger Verlauf wie bei den Patienten Gr und Sg (s. Gr, Abb. 4.5, Seite 32).
2. Ein mehrgipfliger Verlauf mit undulierendem Anstieg des IRI wie bei den Patienten Hl, Wa und Ka (Abb. 4.5, Seite 32).

4.1.3. Kinetik nach Gabe des gelösten Verzögerungsinsulins Depot-Insulin S Hoechst^{R} (LI)

4.1.3.1. Mittelwerte

Nach Gabe des gelösten, durch Surfen verzögerten Insulins findet sich nach Inj ein stärkerer initialer Anstieg. Bei beiden Applikationsformen werden die IRI-Maximalwerte bis zur 2. h erreicht. Die eingipfligen Verlaufskurven weisen über die gesamte Beobachtungszeit höhere IRI-Werte nach Inj aus (Abb. 4.6., Seite 34).

4.1.3.2. Einzelbeobachtungen

Innerhalb der ersten Stunde nach Testbeginn findet sich nach Inj bei 4 von 6 Patienten ein stärkerer Anstieg des IRI. Die Maximalwerte werden bei 4 Patienten zum gleichen Zeitpunkt wie nach N, bei 2 Patienten früher erreicht. Sie liegen nach Inj bei allen Pa-

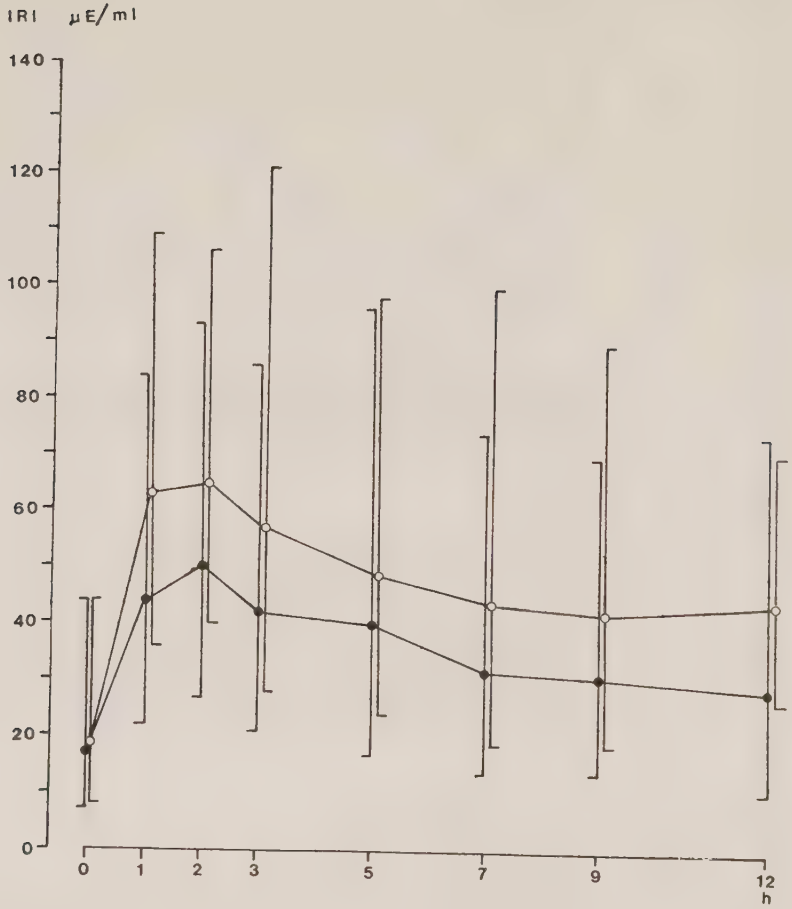

Abb. 4.6:

IRI nach Gabe von Depot-Insulin S Hoechst^{R} (LI). Geometrische Mittelwerte (GM, n = 6) mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe von LI per Kanüle ●—● ; nach Gabe von LI per Inj ○—○ .

tienten höher. Bis zur 5. h werden die Höchstwerte erreicht, danach gleichen sich die IRI-Werte nach beiden Applikationsformen an (Tab. 7.10, Anhang). Es zeigt sich kein typisches Kurvenverhalten. Es werden eingipflige und undulierende Kurven beobachtet (Abb. 4.7).

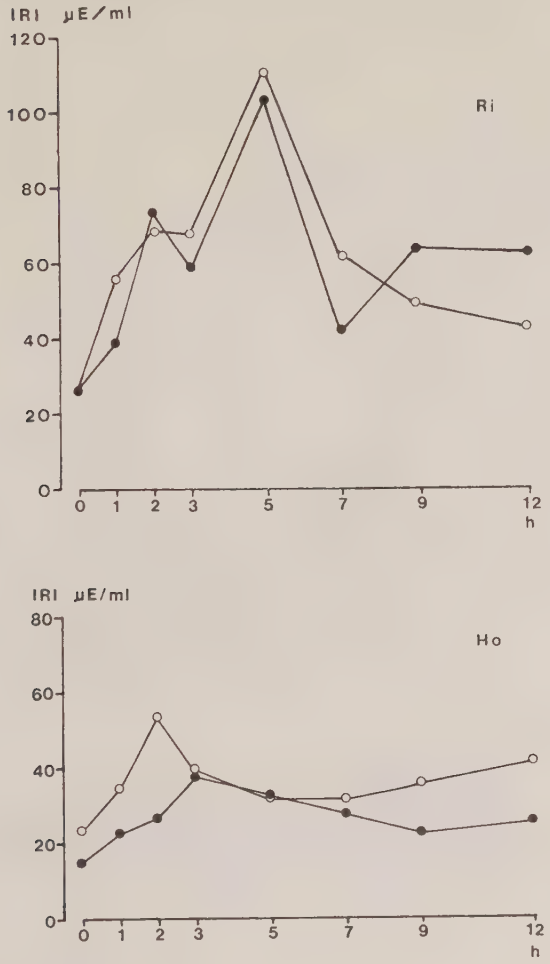

Abb. 4.7:

IRI der Patienten Ri und Ho nach Gabe von LI per Kanüle ●–● ; nach Gabe von LI per Inj O–O .

4.2. Bioverfügbarkeit des applizierten Insulins

4.2.1. Bioverfügbarkeit des applizierten Altinsulins

Nach Gabe von Altinsulin per Kanüle werden ohne Ausnahme größere Flächenwerte als nach Inj bestimmt (Abb. 4.8). Dieses Ergebnis ist auf dem 5 %-Niveau signifikant.

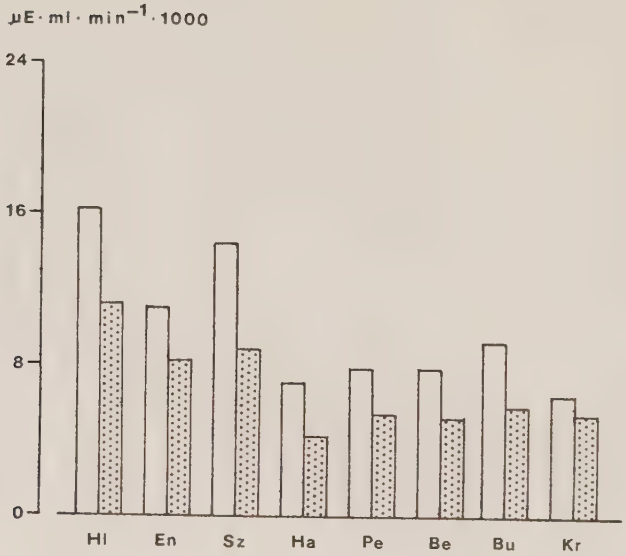

Abb. 4.8:

Werte nach Integrieren der IRI-Kurven über das Intervall O. h - 6. h für 8 Patienten nach Gabe von Altinsulin per Kanüle ☐ ; nach Gabe von Altinsulin per Inj ▨ .

4.2.2. Bioverfügbarkeit des applizierten Verzögerungsinsulins Monotard^{R}

Nach Gabe von Monotard^{R} per Inj werden bei 6 von 7 Patienten größere Flächenwerte gefunden (Abb. 4.9), ohne daß dieses Ergebnis jedoch auf dem 5 %-Niveau signifikant ist.

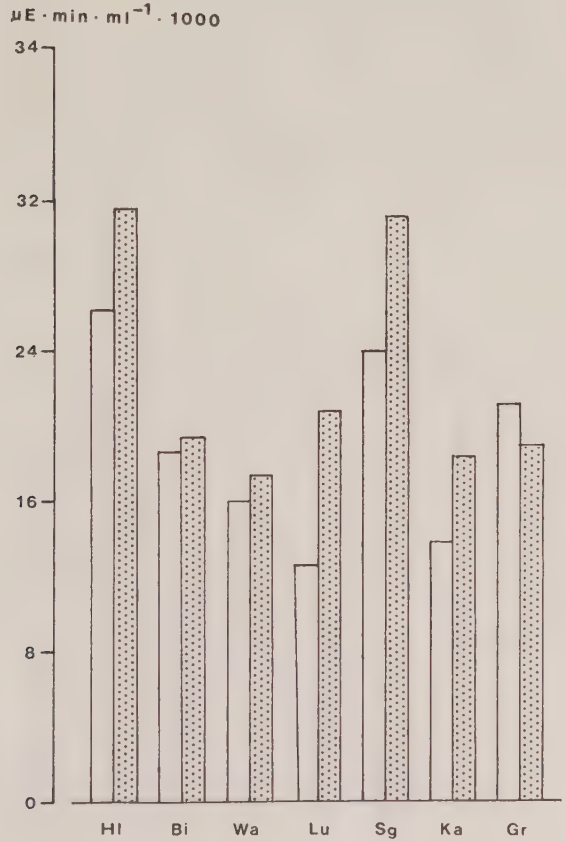

Abb. 4.9:

Werte nach Integrieren der IRI-Kurven über das Intervall 0. h - 9. h für 7 Patienten nach Gabe von Monotard^{R} per Kanüle □ ; nach Gabe von Monotard^{R} per Inj ▨ .

4.2.3. Bioverfügbarkeit des applizierten Verzögerungsinsulins Depot-Insulin S Hoechst^{R}

Die Patienten, die mit gelöstem, durch Surfen verzögertem Insulin behandelt worden sind, zeigen nach Inj ausnahmslos größere Flächenwerte (Abb. 4.10). Dieses Ergebnis ist auf dem 5 %-Niveau signifikant.

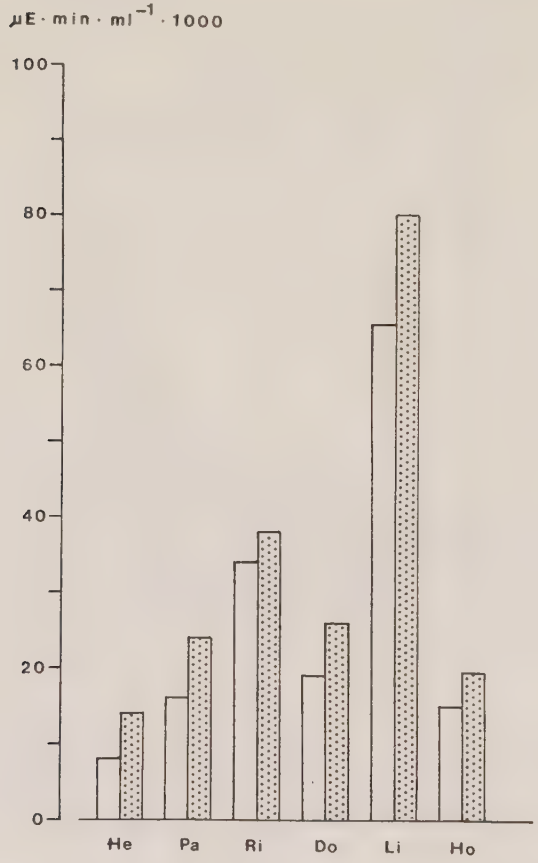

Abb. 4.10:

Werte nach Integrieren der IRI-Kurven über das Intervall 0. h - 9. h für 6 Patienten nach Gabe von Depot S per Kanüle □ ; nach Gabe von Depot S per Inj ▨ .

4.3. Blutglukosespiegel (BG) nach Insulingabe

4.3.1. Blutglukosespiegel nach Gabe von Altinsulin

4.3.1.1. Mittelwerte

Der BG-senkende Effekt des Altinsulins beginnt bei beiden Applikationsformen nach 20 min. Von der 20. min bis zur 2. h findet sich ein stärkerer Abfall der BG-Werte nach N um 75 mg/dl gegenüber 56 mg/dl nach Inj. Im weiteren Kurvenverlauf lassen sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Applikationsformen feststellen. Nach Gabe von NaCl-Lösung ergibt sich kein ausgeprägter Abfall der BG-Werte (Abb. 4.11, Seite 40).

4.3.1.2. Einzelbeobachtungen

Der Insulineffekt setzt bei allen Patienten zwischen der 20. und 40. min ein. Schon nach 2 h sind die BG-Werte nach N deutlicher abgesunken. Bis zur 4. h läßt sich dieser stärkere Abfall der BG weiterverfolgen, bei 3 Patienten bis zum Auftreten von behandlungsbedürftigen Hypoglykämie-Zeichen. Diese sind nach Inj nicht aufgetreten. Die BG-Effekte nach Gabe von RI unterscheiden sich bis zur 4. h deutlich von den Effekten nach Gabe von NaCl-Lösung, im weiteren Verlauf findet sich kein bedeutsamer Unterschied (Tab. 7.13, Anhang).

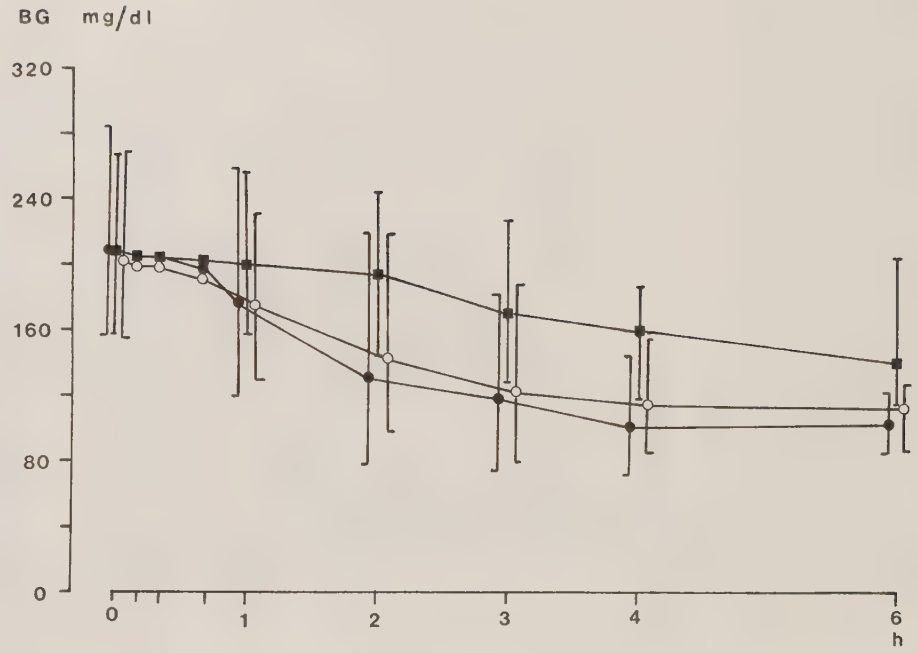

Abb. 4.11:

BG nach Gabe von Altinsulin (RI). Geometrische Mittelwerte (GM, n = 8) mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe von RI per Kanüle ●—● ; nach Gabe von RI per Inj O—O ; nach Gabe von NaCl per Injektor ■—■ .

Die Flächen unter den BG-Kurven veranschaulichen den stärkeren BG-senkenden Effekt bei herkömmlicher Injektionstechnik. Alle auszuwertenden Patienten zeigen die niedrigsten Flächenwerte nach N, die Werte nach Inj werden von denen nach NaCl deutlich übertroffen (Tab. 7.18, Anhang). Die Differenzen der BG-Flächen für N und Inj (Abb. 4.12) sind auf dem 5 %-Niveau signifikant.

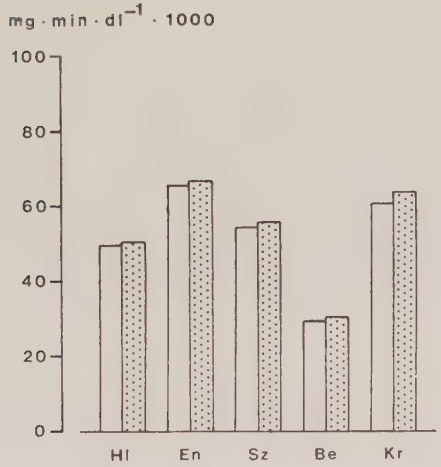

Abb. 4.12:

Werte nach Integrieren der BG-Kurven über das Intervall O. h - 6. h für 5 Patienten nach Gabe von Altinsulin per Kanüle □ ; nach Gabe von Altinsulin per Inj ▨ .

4.3.2. BG nach Gabe des Verzögerungsinsulins Monotard^{R}

4.3.2.1. Mittelwerte

Nach Gabe von Monotard^{R} ist der postprandiale BG-Anstieg in den ersten Stunden nach Inj geringer ausgeprägt. Von der 5. h ab bleiben die BG-Werte nach N auf demselben Niveau, nach Inj ist ein deutlicher Anstieg zu finden, so daß sich die BG-Kurven kreuzen (Abb. 4.13, Seite 43).

4.3.2.2. Einzelbeobachtungen

Nach Insulingabe per N findet sich bei allen Patienten innerhalb der ersten 2 h (8.00 - 10.00) der auch von anderen beobachtete Anstieg der BG-Werte. Dieser Anstieg ist nach Inj nicht zu verzeichnen. Dadurch zeigen sich deutliche Unterschiede im BG-Verhalten im Meßintervall 0. - 2. h (Abb. 4.14).

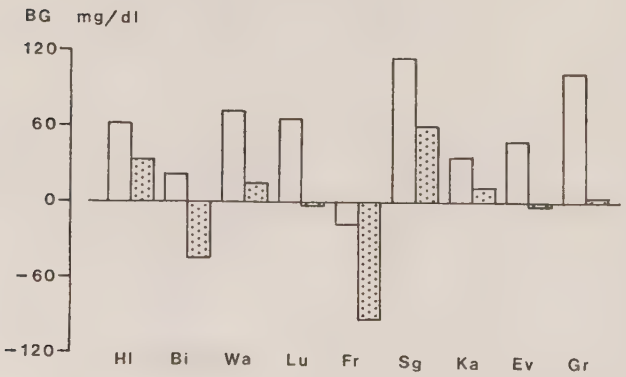

Abb. 414:

BG-Verhalten im Meßintervall 0. - 2. h für 9 Patienten nach Gabe von Monotard^{R} per Kanüle □ ; nach Gabe von Monotard^{R} per Inj ▨ .

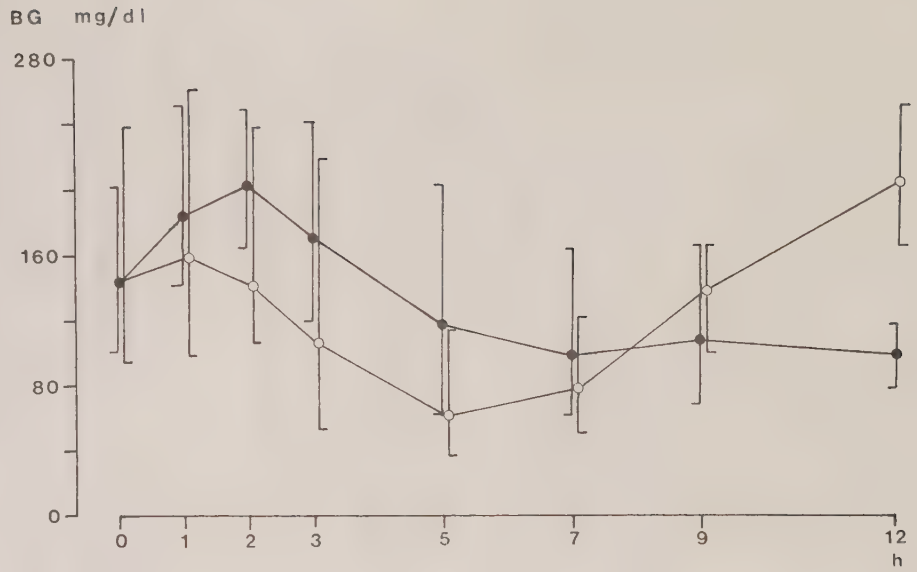

Abb. 4.13:

BG nach Gabe von Monotard^{R} (KI). Geometrische Mittelwerte (GM, n = 9) mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe von KI per Kanüle ●—●; nach Gabe von KI per Inj ○—○ .

Bis zum Mittagessen, 5 Stunden nach Testbeginn, werden bei 6 Patienten nach Inj, nach N bei 3 Patienten, die niedrigsten BG-Werte bestimmt. Nach Inj traten bei 4 Patienten (Fr, Sg, Ka, Gr) aufgrund eines starken BG-Abfalls Hypoglykämiesymptome auf, die nach N nicht beobachtet wurden.

In dem späteren Meßintervall von der 5. h - 9. h zeigen sich demgegenüber bei 7 von 9 Patienten stärkere BG-Anstiege nach Inj (Abb. 4.15).

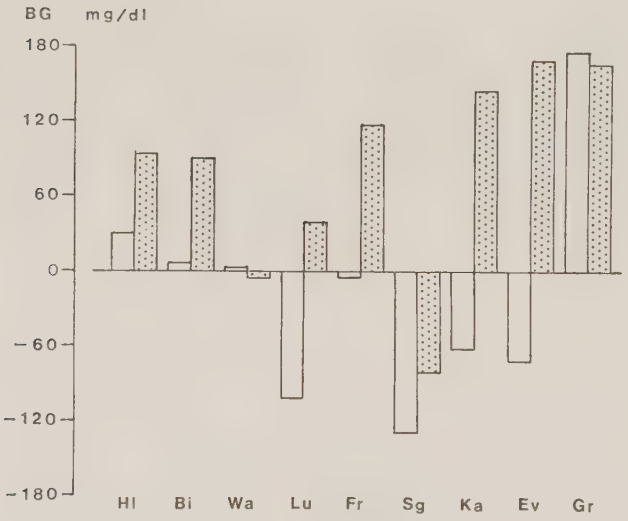

Abb. 4.15:

BG-Verhalten im Meßintervall 5. h - 9. h für 9 Patienten nach Gabe von Monotard^{R} per Kanüle □ ; nach Gabe von Monotard^{R} per Inj ▨ .

Nach Integrieren der BG-Kurven über das Intervall O. h - 9. h werden bei allen Patienten niedrigere Flächenwerte nach Inj bestimmt (Abb. 4.16, Seite 45).

Diese Unterschiede sind auf dem 5 %-Niveau signifikant.

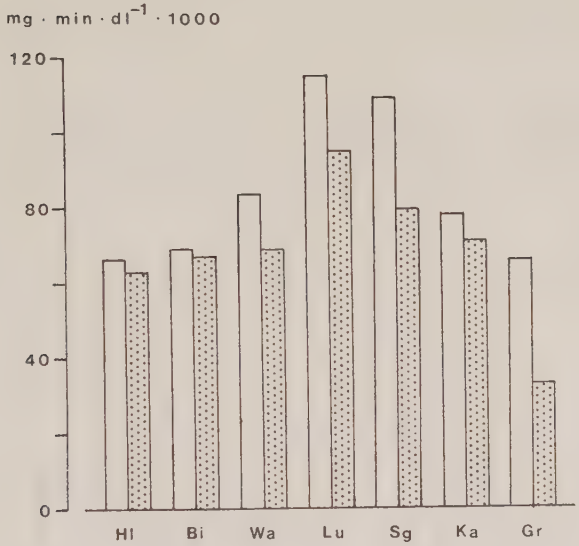

Abb. 4.16:

Werte nach Integrieren der BG-Kurven über das Intervall 0. h - 9. h für 7 Patienten nach Gabe von Monotard^{R} per Kanüle ☐ ; nach Gabe von Monotard^{R} per Inj ▨ .

4.3.3. BG nach Gabe des Verzögerungsinsulins Depot-Insulin S Hoechst^{R}

4.3.3.1. Mittelwerte

Nach Gabe von Depot-Insulin S Hoechst^{R} findet sich nach N ein postprandialer Anstieg der BG-Werte, jedoch ein BG-Abfall nach Inj. Nach dem Mittagsmahl steigen die BG-Werte nach Inj an, so daß sich auch hier beide BG-Kurven kreuzen (Abb. 4.17, Seite 46).

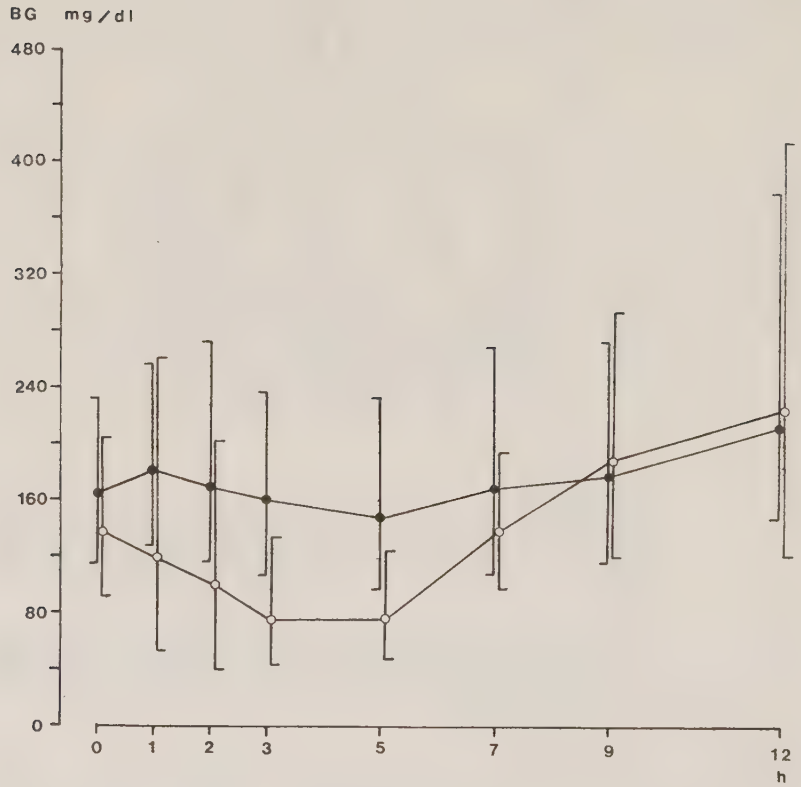

Abb. 4.17:
BG nach Gabe von Depot-Insulin S Hoechst^{R}(LI). Geometrische Mittelwerte (GM, n = 9) mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe von LI per Kanüle ●–●; nach Gabe von LI per Inj ○–○.

4.3.3.2. Einzelbeobachtungen

Innerhalb der ersten 2 h sinken die BG-Werte nach Inj bei 8 von 9 Patienten deutlicher ab. Bei allen Patienten werden vor dem Mittagsmahl die niedrigeren BG-Spiegel nach Inj bestimmt. Zur 2. h wird bei dem Patienten He ein BG-Wert von 15 mg/dl gefunden, ohne daß äußere Zeichen von Hypoglykämie erkennbar waren. Die Abb. 4.18 zeigt den stärkeren BG-Abfall im Intervall O. h - 5. h nach Injektorapplikation.

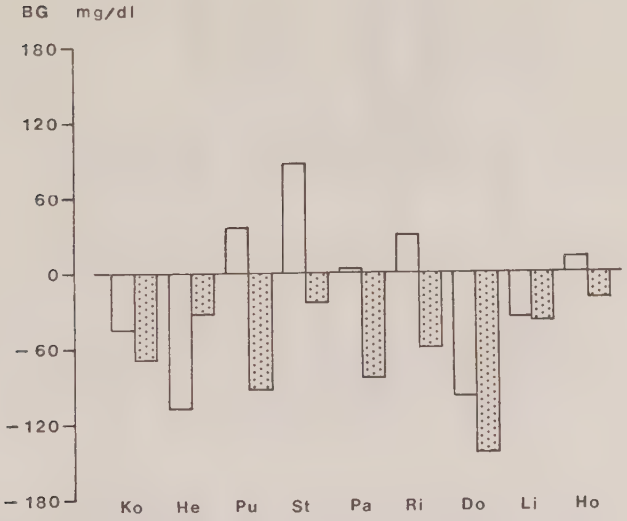

Abb. 4.18:
BG-Verhalten im Meßintervall O. h - 5. h für 9 Patienten nach Gabe von Depot S per Kanüle □ ; nach Gabe von Depot S per Inj ▨ .

Von der 5. h bis zur 9. h werden nach Inj trotz wenig differierender IRI-Spiegel stärkere BG-Anstiege gefunden (Abb. 4.19).

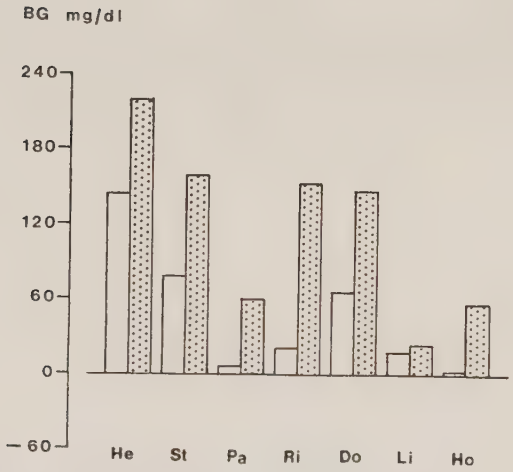

Abb. 4.19:

BG-Verhalten im Meßintervall 5. h - 9. h für 7 Patienten nach Gabe von Depot S per Kanüle □ ; nach Gabe von Depot S per Inj ▨ .

Nach Integrieren der BG-Kurven weisen alle Patienten größere Flächenwerte nach N auf (Abb. 4.20, Seite 49). Auch dieses Ergebnis ist auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikant.

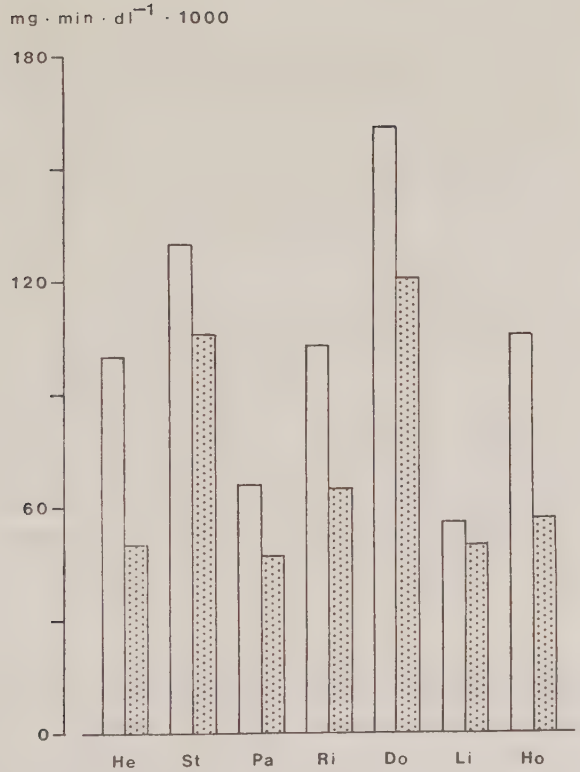

Abb. 4.20:

Werte nach Integrieren der BG-Kurven über das Intervall 0. h - 9. h für 7 Patienten nach Gabe von Depot S per Kanüle □ ; nach Gabe von Depot S per Inj ▨ .

4.4. Untersuchung der B-Zell-Restfunktion und deren Suppression durch exogenes Insulin

4.4.1. C-Peptid nach Altinsulingabe

4.4.1.1. C-Peptid im Serum

Die Patienten in Gruppe 1 zeigen infolge großer Differenzen der B-Zell-Schädigung zum Zeitpunkt, da die Patienten insulinbedürftig wurden, eine große Varianz der Ausgangswerte von 0.82 - 3.5 ng/ml. Bei 6 Patienten sind die Werte gegenüber Normalpersonen sogar erhöht. Der Basalwert des iuvenilen Diabetikers liegt mit 0.82 ng/ml im Normbereich (Tab. 7.20, Anhang).

Nach Insulingabe zeigt sich ein Effekt auf die B-Zell-Funktion mit einer Latenz bis zu 4 h. Alle 6 mit Sulfonylharnstoffen vorbehandelten Diabetiker weisen einen CP-Abfall um 0.5 bis 1.54 ng/ml auf. Nach Gabe von RI per Kanüle fällt das CP auch bei dem iuvenilen Diabetiker um 0.48 ng/ml. Der Suppressionseffekt ist bei 4 der 7 Patienten entsprechend den höheren IRI-Werten nach RI-Gabe per N stärker ausgeprägt. Zwei weitere Patienten zeigen gleiche Effekte nach N und Inj.

Zwei der drei Patienten, die wegen klinischer Hypoglykämiezeichen mit 25 g Glukose per infusionem behandelt werden mußten, zeigen in den darauffolgenden Messungen eine reaktive Zunahme des CP um 1.2 und 1.8 ng/ml, die jedoch nicht von einem meßbaren IRI-Anstieg begleitet ist. Der iuvenile Patient Ha weist keine meßbare endokrine Reaktion auf.

4.4.1.2. C-Peptid im Harn

Bei den 3 untersuchten Patienten der Gruppe 1 fanden sich die niedrigsten CP-Mengen im Sammelharn nach Insulingabe per N. Nach Inj waren sie in 2 Fällen kleiner als nach Gabe von NaCl (Tab. 7.21, Anhang).

4.4.2. C-Peptid nach Gabe der Verzögerungsinsuline Monotard^{R} und Depot-Insulin S Hoechst^{R}

4.4.2.1. C-Peptid im Serum

In Gruppe 2 finden sich bei 6 iuvenilen Diabetikern über den gesamten Beobachtungszeitraum CP-Werte $\leq$ 1.1 ng/ml. Die erst seit einem Monat bzw. einem halben Jahr insulinpflichtigen iuvenilen Patienten Wa und St weisen einzelne Werte von 2.4 und 4.0 ng/ml auf (Tab. 7.22, Anhang).

Nach N findet sich bei 9 von 12 Patienten mit CP-Werten über 1.1 ng/ml ein postprandialer CP-Anstieg zur 2. h. Nach Inj tritt er in 6 Fällen auf. Dagegen läßt sich nach dem Mittagessen von der 5. h bis zur 9. h nach Inj bei 9 Patienten, nach N bei nur 5 Patienten, ein CP-Anstieg feststellen.

Insgesamt werden bis zur 5. h nach Inj bei 9 Patienten, nach N bei 5 Patienten, die niedrigsten CP-Werte bestimmt.

4.4.2.2. C-Peptid im Harn

Bei der CP-Bestimmung im Sammelharn von 12 h werden bei 5 iuvenilen Diabetikern CP-Werte unter 3 µg (Normwert nach KANEKO et al. 1975: 1.6 µg/h) ermittelt (Tab. 7.22, Anhang). Die iuvenile Patientin St zeigt mit

12.1 µg nach N und 11.5 µg nach Inj höhere Werte.

Im Vergleich beider Applikationsformen werden bei 7 von 10 Patienten nach N höhere CP-Werte gefunden (Abb. 4.21). Dies bestätigt die stärkere Suppression bei Insulingabe per Inj.

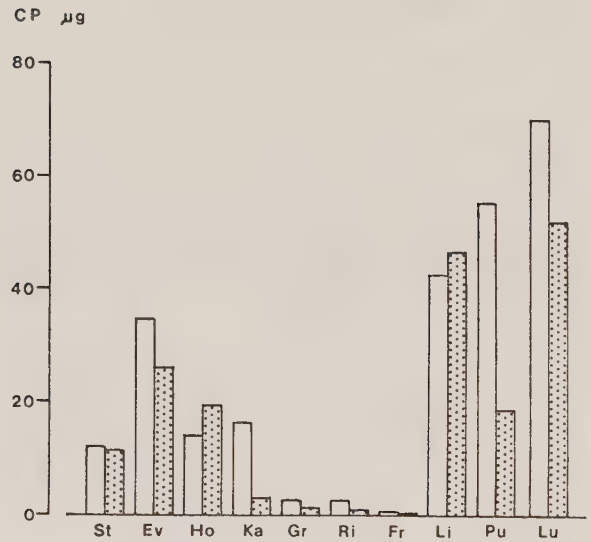

Abb. 4.21:

C-Peptid im Harn bei 10 Patienten und 12-stündiger Sammelperiode nach Gabe von Verzögerungsinsulin per Kanüle □ ; nach Gabe von Verzögerungsinsulin per Inj ▨ .

4.5. Hautveränderungen und Mißempfindungen nach den Injektionen

Eine leichte, punktförmige Blutung direkt nach der Injektion fand sich:

5 x bei 30 Insulininjektionen per Kanüle,
2 x bei 30 Insulininjektionen per Injektor,
0 x bei 7 Injektionen von NaCl per Injektor.

Nach Insulingabe per Kanüle fand sich am darauffolgenden Tag bei 4 von 30 Patienten eine Hautrötung. Die Injektionsstelle war nach Inj in 2 Fällen druckschmerzhaft, einmal zeigte sich ein Hämatom. Nach Gabe von NaCl per Inj war bei 1 von 7 Patienten ein Hämatom aufgetreten.

Bei der Befragung zur Schmerzempfindung bei den Injektionen äußerten sich 24 Patienten über gleichstarke oder geringere Sensationen nach Inj und 3 Patienten über eine größere Schmerzempfindung nach Injektorapplikation, die allerdings nur sekundenlang anhielt (Tab. 7.23 und 7.24, Anhang).

5. DISKUSSION

5.1. Ausschluß störender Insulinantikörper

Alle Patienten, deren AK-Titer außerhalb des Normalbereiches für Gesunde (≥ 2) lagen, wurden von der IRI-Bestimmung ausgeschlossen. Der Einfluß auf den RIA wurde bei einem AK-Titer $T \geq 3.4$ deutlich. So erscheint es erlaubt, die gemessenen IRI-Werte trotz der vorherigen Insulintherapie als die wahren Insulinspiegel anzusehen und in der Arbeit auszuwerten.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Die in der Einleitung aufgestellte Hypothese der schnelleren Insulinfreisetzung aus einem Depot nach Injektorapplikation läßt sich schon nach Gabe von Altinsulin erhärten. Die Mittelwert-Kurve zeigt nach Inj ein früheres Maximum und darauffolgend einen stärkeren Abfall des IRI bei insgesamt niedrigeren IRI-Werten.

Noch deutlicher wird dies nach Gabe des kristallin vorliegenden Insulins Monotard^{R}. Aufgrund der größeren Verteilung im Gewebe bietet die Suspension kristallinen Insulins eine größere Oberfläche, wodurch die einzelnen Insulinkomplexe schneller aufgelöst und resorbiert werden dürften.

Das Depot-Insulin S Hoechst^{R} dagegen entwickelt seinen Verzögerungsmechanismus im Gewebe. Die Verteilung nach Inj müßte einen raschereren Anstieg des sauren pH bewirken und damit eine raschere Bildung der Surfen-Insulinkomplexe mit sich bringen. Da jedoch bei beiden Applikationsorten aus der Oberfläche der Depots, die aus komplexgebundenem Insulin besteht, resorbiert wird, müßte auch hier die größere Oberfläche eine beschleunigte Resorption nach Inj bewirken. Der beobachtete initial stärkere Anstieg des IRI nach Inj zeigt das Überwiegen des 2. Mechanismus. Die frühen IRI-Maximalwerte werden allerdings zeitgleich mit N 2h nach der Applikation gefunden.

In der Literatur waren bereits Unterschiede zwischen beiden Applikationsformen beschrieben worden (COHN et al. 1974), ohne jedoch eindeutige Aussagen treffen zu können. Anhand der vorliegenden Untersuchung läßt sich feststellen, daß bestimmte Insuline wie das Verzögerungsinsulin Monotard^{R} eindeutige Veränderungen ihrer Kinetik im Sinne einer beschleunigten Resorp-

tion erfahren können. Dieser Umstand sollte bei der Therapieplanung und Auswahl des Insulins berücksichtigt werden.

Die Untersuchung zur Bioverfügbarkeit des subcutan injizierten Insulins ergab unterschiedliche Ergebnisse für Altinsulin und die untersuchten Verzögerungsinsuline. Nach Altinsulingabe per N war die Fläche unter den Insulinkurven signifikant größer. Dagegen fanden sich nach Gabe von Monotard^{R} per Inj bei 6 von 7 Patienten größere Flächenwerte als nach N. Nach Gabe von Depot S ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Injektorapplikation.

Entsprechend der Bioverfügbarkeit des Insulins wurden bei Altinsulingabe per N signifikant kleinere Flächen unter den BG-Kurven bestimmt, wohingegen nach Gabe von Monotard^{R} und Depot S per Inj signifikant niedrigere Flächenwerte ermittelt wurden.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß die unterschiedliche Größe der injizierten Volumina berücksichtigt werden. So wurde das Altinsulin in Mengen bis zu 0.2 ml, die Verzögerungsinsuline in Volumina von 0.5 bis 1.0 ml injiziert.

In Kap. 3.2.3. wurde die Dosierungsgenauigkeit untersucht. Bei 0.1 ml wurden bei N durchschnittlich 16 % und bei 0.2 ml durchschnittlich 10 % zuviel Flüssigkeit aufgezogen. BENNETT et al. (1971) hatten weiterhin herausgefunden, daß das Ausmaß der Verteilung im Gewebe nach Injektorapplikation in direkter Beziehung zum injizierten Volumen steht. Damit könnte sich erst bei größeren Volumina,wie hier bei Gabe der Verzögerungsinsuline,der unterschiedliche Verteilungstyp beider Methoden auswirken.

Durch die großflächigere Verteilung im Gewebe wäre es möglich, daß durch das Insulindepot weniger Zellen aufgrund von beispielsweise osmotischen Einflüssen (OFFORD et al. 1979) geschädigt würden. Damit würden weniger Enzyme freigesetzt, die Insulin lokal degradieren können (OFFORD et al. 1979). Durch mitinjizierte Proteinasenhemmer konnte eine beschleunigte und absolut größere Insulinresorption bei gleicher injizierter Menge an Altinsulin erzielt werden (BERGER et al. 1980). Die beschleunigte Insulinabsorption nach Inj kann also durch eine größere Oberfläche des Depots und durch eine verminderte Aktivität lokal degradierender Enzyme bewirkt werden.

Die unterschiedliche Resorption und Bioverfügbarkeit der applizierten Verzögerungsinsuline bewirkt ein unterschiedliches BG-Verhalten. Daraus ergeben sich neue Aspekte für die Behandlung eines insulinbedürftigen Diabetikers. Das Ziel jeder Insulintherapie ist darauf ausgerichtet, einen möglichst physiologischen BG-Tagesverlauf ohne überhöhte BG-Werte nach den Mahlzeiten zu erzielen.

Durch die Injektorapplikation von Verzögerungsinsulin wurde eine schnelle Wirkung auf die BG erzielt, die bei Injektion um 8.00 morgens einen ersten postprandialen BG-Anstieg verhinderte. Dementsprechend entwickelt das Verzögerungsinsulin eine etwas geringere Intermediärwirkung.

Für den Einsatz eines Jet-Injektors ist ein Diätregime erforderlich, das der initial betonten Insulinfreisetzung der Verzögerungsinsuline Rechnung trägt. Auch COHN et al. (1974) hatten beim Vergleich zwischen herkömmlicher Injektion und "MED-E JET Injector" Hypoglykämiezustände nach Injektorapplikation beobachtet.

Dieser Hypoglykämiegefahr muß mit reichlich bemessener KH-Gabe am Morgen begegnet werden. Da die Verzögerungswirkung, erkennbar an den BG-Anstiegen nach dem Mittagsmahl, abgeschwächt ist, wird man zu diesem Zeitpunkt weniger Kohlenhydrate anbieten. Eine 2. Insulinapplikation sollte am frühen Nachmittag folgen, so daß ein BG-Anstieg nach dem Abendessen mit dem Wirkungsmaximum des Insulins zusammenfällt. Die nächtliche Hypoglykämiegefahr könnte durch die eingeschränkte Spätwirkung gemindert werden.

Nach Altinsulingabe zeigten die IRI-Kurven teilweise einen überraschend deutlich ausgeprägten zweigipfligen Verlauf. In der Zusatzuntersuchung fanden sich bei beiden Applikationsformen undulierende Anstiege. Diese IRI-Verläufe zeigten jedoch keine entsprechenden BG-Veränderungen, so daß sich keine therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen.

Auch GALLOWAY et al. (1973) hatten bei Normalpersonen (n = 4) nach subcutaner Altinsulingabe in einer Dosierung von 0.2 E/kg und 0.3 E/kg ebenfalls sowohl zweigipflige als auch undulierende Anstiege des IRI gefunden. BERGER et al. (1980) beschreiben dagegen einen eingipfligen Kurvenverlauf bei Normalpersonen (n = 4). Diese differierenden Ergebnisse sind angesichts der kleinen Anzahl der Probanden bei nicht vorhersagbaren interindividuellen Absorptionszeiten von Insulinpräparationen (SCHLICHTKRULL 1977) schwer zu interpretieren.

An der Möglichkeit einer mehrphasigen Freisetzung des Insulins dürfte jedoch kein Zweifel bestehen.

Der Einfluß der Insulininjektionen und der daraus folgenden BG-Veränderungen auf die B-Zell-Restfunktion zeigte sich bei Gabe des Altinsulins und der Verzögerungsinsuline.

Die Beurteilung der C-Peptid-Basalwerte orientierte sich an den von KANEKO et al. (1974) angegebenen Normalwerten (0.88 ± 0.21 ng/ml), die mit dem hier benutzten Testprinzip ermittelt worden waren. In der Literatur werden unterschiedliche Normalwerte von 1.11 ± 0.06 ng/ml (HEDING und MUNKGAARD RASMUSSEN 1975), von 2.45 ± 0.96 ng/ml (KUZUYA et al. 1976) bis zu 3.54 ± 1.05 ng/ml (HORWITZ et al. 1975, 1.) angegeben.

Der bei Altinsulingabe per N und Inj ähnlich ausgeprägte Abfall der CP-Werte zeigt, daß die B-Zellaktivität inhibiert wird, daß also kein endogenes Insulin an den IRI-Anstiegen beteiligt ist.

Aus den hier gewonnenen Ergebnissen ergibt sich also, daß auch bei insulinpflichtigen Diabetikern eine Regulation der B-Zell-Funktion möglich ist. Bei insulininduzierter Hypoglykämie fanden HORWITZ et al. (1975, 2.) sowie SHIMA et al. (1976) eine Inhibierung der B-Zellaktivität bei Normalpersonen. Nach Insulingabe beobachteten SHIMA et al. (1979) denselben Effekt bei Diabetikern. Sie zeigten,daß das injizierte Insulin keinen direkten inhibitorischen Effekt hat. Ein Abfall der BG-Werte war als Voraussetzung obligat (SHIMA et al. 1979).

Nach intravenöser Glukosegabe wurde bei 2 Patienten ein CP-Anstieg um 1.2 und 1.8 ng/ml ohne korrelierenden IRI-Anstieg beobachtet. Das Meßintervall von 2 h und die unterschiedliche Halbwertszeit des CP und des Insulins können diese Beobachtung erklären, wobei große Mengen des endogen vermehrt freigesetzten Insulins schon bei der ersten Leberpassage degradiert wurden.

Die Gabe der Verzögerungsinsuline ergab bei einigen Patienten, je nach Applikationsmethode, unterschied-

liche Effekte auf die B-Zell-Restfunktion. Nach Inj wurde die B-Zell-Sekretion in den ersten 5 h post injectionem und nach N zu späteren Zeitpunkten entsprechend den BG-Werten am stärksten supprimiert. Eine variierende B-Zell-Restfunktion in Wechselwirkung mit dem Glukosestoffwechsel hatten auch FABER et al. (1975) beobachtet.

Bei 6 iuvenilen Diabetikern blieben die CP-Werte unter 1.1 ng/ml. Zwei jugendliche Diabetiker von 12 bzw. 16 Jahren, die nicht länger als ein halbes Jahr mit Insulin behandelt worden waren, zeigten höhere Werte. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von BEISCHER et al. (1975) sowie LUDVIGSSON und HEDING (1976), die bei einzelnen Diabetikern im Jugendalter normale, ja sogar erhöhte CP-Werte fanden.

Die gefundenen CP-Mengen im Harn stützen die Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit des applizierten Insulins. Nach Altinsulingabe werden bei allen Patienten niedrigere CP-Werte nach N bestimmt. Die CP-Ausscheidung nach Gabe der Intermediärinsuline ist nach Inj bei 7 von 10 Patienten geringer.

Aufgrund der minimalen Hautveränderungen und der geringen Mißempfindungen bei den Injektionen kann ein Jet-Injektor bei den Patienten die Bereitschaft zu mehrmaligen täglichen Injektionen erhöhen. Dadurch würde zweifelsohne eine bessere Einstellung des Diabetes mellitus ermöglicht. Entsprechende Altinsulingaben vor den Mahlzeiten, deren Wirkungsdauer durch die Jet-Injektion in erwünschter Weise gekürzt würde, könnten postprandiale BG-Anstiege verhindern helfen.

Allerdings muß auf die Möglichkeit der Hämatombildung bei Injektorapplikation hingewiesen werden, die zwei-

mal bei älteren Patientinnen aufgetreten ist. COHN et al. (1974) konnten wiederum zeigen, daß Entzündungszeichen und Lipodystrophie nach einjährigem Gebrauch eines Jet-Injektors seltener auftraten.

Die bei der Bestückung des Gerätes mit Insulin anfallenden Verluste könnten insgesamt kleiner ausfallen, wenn anstatt von Insulinfläschchen mit 10 ml Inhalt größere Fläschchen zur Verfügung stünden.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUßFOLGERUNGEN

Die Auswirkungen der subcutanen Insulinapplikation per Injektor auf die Kinetik und die Bioverfügbarkeit des Insulins sowie daraus resultierende Stoffwechseleffekte wurden anhand von Altinsulin und der Verzögerungsinsuline Depot-Insulin S Hoechst^{R} und Monotard^{R} Novo in drei Patientengruppen mit je 6 bzw. 9 Probanden untersucht.

Dabei zeigte sich eine beschleunigte Insulinresorption nach Gabe von Altinsulin und noch ausgeprägter nach Gabe von Monotard^{R}. Die Insulinmaximalwerte wurden nach Applikation von Depot-Insulin S Hoechst^{R} per Injektor (Inj) und per herkömmlicher Injektionstechnik (N) zeitgleich erreicht.

Die Bioverfügbarkeit des Altinsulins war nach N, die der Verzögerungsinsuline nach Inj vermehrt.

Nach Altinsulingabe sanken die Blutglukosespiegel deutlicher nach N. Beide Verzögerungsinsuline zeigten nach Inj einen betonten Initialeffekt und einen insgesamt verkürzten Wirkungszeitraum.

Entsprechend den BG-Veränderungen wurde die B-Zell-Funktion nach Altinsulingabe per N stärker supprimiert. Bei den Verzögerungsinsulinen war der Suppressionseffekt nach Inj initial betont und auch insgesamt deutlicher.

Die Veränderungen der Kinetik und der Bioverfügbarkeit des applizierten Insulins dürften auf die unterschiedliche Applikationstechnik und den daraus resultierenden unterschiedlichen Insulinverteilungstyp im Gewebe zurückzuführen sein. Wahrscheinlich wird der unterschiedliche Effekt durch das Injektionsvolumen mitbestimmt. Aufgrund der größeren Depotoberfläche nach Injektorgabe ist eine beschleunigte Insulinresorption denkbar. Als zweiter Faktor ist eine geringere Gewebeschädigung mit verminderter Freisetzung lokal insulindegradierender Enzyme und ihrer Auswirkungen auf Kinetik und Bioverfügbarkeit des applizierten Insulins anzunehmen.

Die veränderte Insulinresorption nach Inj ermöglicht auch bei einem Verzögerungsinsulin einen deutlichen Initialeffekt mit einer jedoch abgeschwächten Verzögerungswirkung. Beim therapeutischen Einsatz eines Jet-Injektors sollte die Diät dieser Insulinwirkung angepaßt sein.

Weiterhin könnte die Bereitschaft der Patienten zu mehrmaligen täglichen Injektionen aufgrund der geringen Hautveränderungen und Mißempfindungen bei der Injektorapplikation größer sein.

Bei Berücksichtigung dieser Vorteile könnte ein Jet-Injektor durch Reduzierung des Gewichtes einschließlich der Druckeinheit, durch weitere Vereinfachung der Handhabung und Wartung sowie ein günstiges Kostenangebot weitere Verbreitung finden.

7. ANHANG

7.1. Tabellen

Pat.	Alter (Jahre)	Geschl.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Dauer d. Diabetes (Jahre)	Dauer d. Insulin-behandl. (Tage)	Appliz. Insulin-dosis (E)	Applikations-folge 1 = N; 2 = Inj 3 = NaCl
Hl	60	m	173	70	7.0	0	8	1, 2
En	75	w	157	58	7.0	0	6	1, 2, 3
Sz	61	m	158	81	4.0	0	8	1, 2, 3
Ha	18	m	177	66	0.5	0	6	1, 2, 3
Pe	67	m	160	65	16.0	0	8	3, 1, 2
Be	61	m	168	66	11.0	0	6	3, 1, 2
Bu	63	m	179	64	9.0	0	6	3, 1, 2
Kr	67	w	178	78	13.0	0	8	3, 1, 2
Ro	40	m	163	51	2.3	2	6	2, 1
Hu	52	w	164	93	4.0	3	6	2, 1
Po	65	w	150	60	18.0	6	8	2, 1
Hs	73	w	156	62	10.0	5	6	2, 1
Fk	18	m	175	63	1.0	6	6	2, 1
Ma	68	w	162	60	11.0	3	6	2, 1

Tab. 7.1:

Klinische Daten der mit dem Altinsulin Insulin S Hoechst^{R} (RI) behandelten Patienten. Im oberen Teil der Tabelle sind die Patienten der Erstuntersuchung, im unteren Teil die der Zusatzuntersuchung angeführt.

Pat.	Alter (Jahre)	Geschl.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Dauer d. Diabetes (Jahre)	Dauer d. Insulin-behandl. (Jahre)	Appliz. Insulin-dosis (E)	Abend-dosis (E)	Appl. folge 1 = N 2 = Inj
Hl	60	m	173	70	7.0	0.1	26	0	1, 2
Bi	72	w	157	49	14.0	0.1	32	0	1, 2
Wa	16	w	170	63	0.1	0.1	24	16	1, 2
Lu	52	m	180	69	12.0	0.1	26	8	2, 1
Fr	33	m	171	67	17.0	17.0	38	16	1, 2
Sg	46	w	163	70	30.0	30.0	24	8	1, 2
Ka	75	w	152	69	11.0	0.1	24	0	2, 1
Ev	70	m	171	70	10.0	0.1	32	0	1, 2
Gr	26	w	151	52	11.0	11.0	28	18	1, 2
Ko	50	m	178	85	14.0	4.0	40	16	1, 2
He	25	m	181	68	13.0	13.0	32	0	1, 2
Pu	55	m	174	72	14.0	0.2	32	0	1. 2
St	12	w	151	37	0.6	0.6	20	0	1. 2
Pa	75	m	179	72	14.0	0.1	32	8	1. 2
Ri	38	m	180	77	20.0	20.0	22	16	2, 1
Do	26	w	160	70	17.0	17.0	20	0	1, 2
Li	58	w	170	67	5.0	0.5	38	0	2, 1
Ho	71	w	166	69	18.0	9.0	34	10	1, 2

Tab. 7.2:

Klinische Daten der mit Verzögerungsinsulin behandelten Patienten. Im oberen Teil der Tabelle sind die mit Monotard^{R}, im unteren Teil die mit Depot Insulin S Hoechst^{R} behandelten Patienten angeführt.

Pat.	8.00	10.30	11.30	13.00	15.30	18.00	21.00	Gesamt BE	Diät kcal
Hl	2	3	-	3	3	2	2	15	2000
Bi	2	3	-	4	2	3	1	15	2000
Wa	2	3	-	3	2	3	2	15	2000
Lu	2	3	-	3	1	2	1	12	1800
Fr	4	3	1	3	2	2	2	17	2180
Sg	2	3	-	2	2	2	2	13	1700
Ka	2	2	-	2	1	2	1	10	1200
Ev	1	3	-	3	1	3	2	14	2000
Gr	1,5	2	0,5	2	2	2,5	3	13,5	1500
$\bar{x}$	2,0	2,8	0,2	2,8	1,9	2,4	1,8	13,8	1820
Ko	1	1	-	2	1	1,5	1	7,5	1000
He	2	4	2	4	1	5	2	21	2700
Pu	3	4	-	3	1	4	1	16	2000
St	4	3	1	3	2	3	2	18	2300
Pa	3	3	-	3	2	3	1	15	2000
Ri	4	3	-	3	1	4	2	17	2300
Do	2	2	-	3	1	2	1	11	1500
Li	2	3	-	3	2	3	2	15	2000
Ho	2	3	-	3	2	3	1	14	1800
$\bar{x}$	2,6	2,9	0,3	3,0	1,6	3,3	1,4	14,9	1960

Tab. 7.3:

Verteilung der Kohlenhydrate (Broteinheiten = BE) auf die Mahlzeiten des Tages für die mit Monotard^{R} (oberer Teil der Tabelle) und Depot Insulin S Hoechst^{R} (unterer Teil der Tabelle) behandelten Patienten sowie Mittelwerte ($\bar{x}$) der jeweiligen Patientengruppe.

Wiederfindung eingewogenen Insulins

Pat.	Ansatz 1	Ansatz 2		Ansatz 3		Ansatz 4	
	uE/ml	uE/ml	%	uE/ml	%	uE/ml	%
Hi	16	126	75	67	80	34	81
Bi	12	125	75	69	83	33	80
Wa	14	135	81	75	90	38	91
Lu	13	124	74	71	85	36	86
Fr	4	127	78	66	81	34	84
Sg	33	140	79	66	75	34	77
Ka	7	134	82	68	83	37	91
Ev	13	135	81	71	85	37	84
Gr	14	136	81	67	80	35	84
Ko	64	136	71	78	81	41	85
He	13	129	77	76	91	39	94
Pu	114	144	123	74	68	41	76
St	77	126	63	63	63	37	75
Ho	13	111	67	66	79	35	84
Pa	18	126	73	54	58	35	65
Ri	24	97	54	66	67	39	67
Do	27	105	58	72	72	60	100
Li	99	166	71	103	67	68	60

Tab. 7.4:

Wiederfindung eingewogenen Insulins von 160 uE/ml (Ansatz 2), von 80 uE/ml (Ansatz 3) und von 40 uE/ml (Ansatz 4) zu den Patientenseren. Ansatz 1 ist der Nativwert. Die ermittelten Werte wurden in % des errechneten Wertes angegeben.

		IRI nach Gabe von Altinsulin bzw. NaCl-Lösung								
		0'	10'	20'	40'	60'	2 h	3 h	4 h	6 h
N	GM	9	15	21	25	26	30	30	25	18
	GM + S	19	35	42	33	32	39	46	47	35
	GM - S	5	7	11	19	21	22	20	13	9
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Inj	GM	9	16	19	18	19	25	18	14	13
	GM + S	25	27	27	222	28	44	28	21	20
	GM - S	3	9	14	15	13	14	12	10	8
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NaCl	GM	9	9	8	7	8	7	7	7	9
	GM + S	19	14	11	13	13	11	16	12	22
	GM - S	5	6	6	4	5	5	3	4	4
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Tab. 7.5:

Geometrische Mittelwerte (GM) des IRI mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe des Altinsulins per Kanüle (N) und per Injektor (Inj) sowie bei NaCl-Kontrolle (NaCl). n = Anzahl der Probanden.

		IRI nach Gabe der Verzögerungsinsuline							
Monotard		0 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h
N	GM	13	24	26	31	37	36	35	41
	GM + S	23	38	39	47	53	50	47	65
	GM - S	7	15	18	20	26	26	25	26
	n	9	9	9	9	8	9	8	4
Inj	GM	15	40	49	53	37	28	24	20
	GM + S	24	62	66	82	47	39	38	26
	GM - S	9	26	36	34	30	20	15	16
	n	9	9	9	9	9	8	9	4
Depot Insulin S Hoechst									
N	GM	17	43	50	42	40	32	31	29
	GM + S	44	84	93	86	96	75	70	74
	GM - S	7	22	27	21	17	14	14	11
	n	6	6	6	6	6	6	6	3
Inj	GM	19	63	65	58	49	44	42	44
	GM + S	44	109	106	121	97	100	90	71
	GM - S	8	36	40	28	24	19	19	27
	n	6	6	6	6	6	6	6	3

Tab. 7.6:

Geometrische Mittelwerte (GM) des IRI mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe der Verzögerungsinsuline MonotardR und Depot Insulin S HoechstR per Kanüle (N) und per Injektor (Inj). n = Anzahl der Probanden.

		IRI nach Gabe von Altinsulin bzw. NaCl-Lösung								
Patient	Applik.-Art	0'	10'	20'	40'	60'	2 h	3 h	4 h	6 h
Hl	N	6	25	56	36	29	25	51	72	62
	Inj	14	6	13	15	12	53	44	29	28
En	N	29	79	30	28	37	51	42	12	15
	Inj	42	43	28	24	29	45	19	11	13
	NaCl	27	15	7	8	12	8	7	10	12
Sz	N	9	27	49	26	27	39	55	59	13
	Inj	30	20	25	14	36	46	15	8	45
	NaCl	19	17	15	15	16	13	8	9	30
Ha	N	3	7	17	24	20	26	25	18	13
	Inj	6	11	16	17	15	12	11	8	14
	NaCl	12	10	8	3	6	7	19	16	21
Pe	N	12	12	10	22	19	24	24	20	16
	Inj	6	18	15	17	13	17	15	16	12
	NaCl	5	6	6	8	7	5	3	4	4
Be	N	16	10	22	33	25	25	19	16	25
	Inj	3	14	26	19	17	16	14	15	7
	NaCl	4	5	10	9	11	7	26	12	13
Bu	N	6	7	10	15	29	33	26	26	26
	Inj	3	13	26	23	22	22	15	12	10
	NaCl	8	6	5	10	7	7	7	7	6
Kr	N	11	10	14	21	26	23	20	18	7
	Inj	10	18	14	18	20	17	18	12	9
	NaCl	6	10	8	5	4	4	3	3	3

Tab. 7.7:

IRI (uE/ml) der mit Altinsulin (RI) behandelten Patienten (Erstuntersuchung) nach Gabe von RI per Kanüle (N), per Injektor (Inj) und nach Gabe von NaCl-Lösung (NaCl).

		IRI nach Gabe von Altinsulin									
Patient	Applik.-Art	0'	1'	3'	5'	7'	10'	20'	40'	60'	120'
Ro	N	26	36	28	28	43	31	34	46	40	51
	Inj	26	46	43	43	60	60	80	65	62	74
Hu	N	10	14	14	12	15	21	21	21	21	17
	Inj	6	6	12	15	11	30	25	30	21	18
Po	N	17	13	14	15	24	22	34	36	40	34
	Inj	19	15	30	38	30	30	28	38	34	28
Hs	N	14	14	-	22	20	19	30	22	24	23
	Inj	24	22	31	42	44	45	52	40	57	32
Fk	N	19	22	16	25	32	22	34	38	60	34
	Inj	21	31	26	38	-	35	42	23	44	20
Ma	N	6	5	7	6	7	8	14	28	26	23
	Inj	9	6	12	14	14	18	20	26	26	19

Tab. 7.8:

IRI (uE/ml) der mit Altinsulin (RI) behandelten Patienten (Zusatzuntersuchung) nach Gabe von RI per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

IRI nach Gabe von Monotard^{R}									
Patient	Applik.-Art	0 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h
Hl	N	23	28	48	38	53	72	41	32
	Inj	27	19	83	157	43	31	28	24
Bi	N	8	24	37	46	37	31	41	82
	Inj	8	42	39	49	41	31	20	14
Wa	N	13	25	16	37	28	37	34	20
	Inj	14	41	45	39	32	25	25	37
Lu	N	11	12	19	24	28	26	27	30
	Inj	13	38	49	59	46	29	15	20
Fr	N	5	15	30	31	-	40	-	27
	Inj	8	45	48	50	29	23	13	26
Sg	N	34	33	31	47	54	43	54	48
	Inj	35	92	47	59	48	57	64	45
Ka	N	8	18	16	18	26	40	34	35
	Inj	14	30	40	42	47	23	28	21
Ev	N	18	22	22	14	27	31	38	32
	Inj	14	30	31	36	28	-	30	24
Gr	N	15	61	35	41	60	25	19	33
	Inj	15	56	75	41	29	18	17	37

Tab. 7.9:

IRI (uE/ml) der mit Monotard^{R} behandelten Patienten nach Insulingabe per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

IRI nach Gabe von Depot-Insulin S Hoechst^{R}									
Patient	Applik.-Art	0 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h
He	N	4	25	32	18	11	11	9	13
	Inj	5	60	44	34	18	14	12	68
Pa	N	14	72	34	25	26	20	30	22
	Inj	11	78	72	35	36	35	58	31
Ri	N	27	39	74	59	104	42	64	63
	Inj	26	56	69	68	112	62	49	43
Do	N	15	33	54	40	38	32	26	23
	Inj	28	40	42	53	70	40	35	26
Li	N	73	126	136	139	111	135	89	82
	Inj	52	164	158	232	83	175	125	48
Ho	N	15	23	27	38	33	28	23	26
	Inj	24	35	54	40	32	32	36	42

Tab. 7.10:

IRI (uE/ml) der mit Depot Insulin S Hoechst^{R} behandelten Patienten nach Insulingabe per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

		BG nach Gabe von Altinsulin bzw. NaCl-Lösung								
		0'	10'	20'	40'	60'	2 h	3 h	4 h	6 h
N	GM	211	207	205	196	177	130	117	102	105
	GM + S	284	269	272	265	263	219	184	147	126
	GM - S	157	158	155	146	119	77	75	70	88
	n	8	8	8	8	8	8	6	6	5
In	GM	202	198	198	191	175	146	123	118	113
	GM + S	265	254	256	251	231	218	191	159	145
	GM - S	154	155	153	146	132	98	79	87	88
	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NaCl	GM	207	209	207	204	200	192	173	161	143
	GM + S	272	271	266	264	258	248	228	214	203
	GM - S	158	161	160	157	155	149	131	121	100
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Tab. 7.11:

Geometrische Mittelwerte (GM) der BG mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe des Altinsulins per Kanüle (N) und per Injektor (Inj) sowie bei NaCl-Kontrolle (NaCl). n = Anzahl der Probanden.

		BG nach Gabe der Verzögerungsinsuline							
Monotard		0 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h
N	GM	144	188	203	171	116	102	111	99
	GM + S	204	251	248	242	205	163	168	121
	GM - S	102	142	166	121	66	64	73	81
	n	9	9	9	9	9	9	8	4
Inj	GM	149	160	146	109	67	80	132	207
	GM + S	239	264	238	220	117	125	169	255
	GM - S	93	98	90	54	38	51	102	168
	n	9	9	9	9	9	8	9	4
Depot Insulin S Hoechst									
N	GM	164	182	179	160	149	169	177	229
	GM + S	233	257	274	236	233	267	272	363
	GM - S	115	128	117	108	96	107	116	145
	n	9	9	9	9	9	9	9	5
Inj	GM	137	119	90	75	76	138	187	225
	GM + S	203	259	202	132	123	196	294	414
	GM - S	92	55	40	43	46	98	119	122
	n	9	9	9	9	9	9	7	5

Tab. 7.12:

Geometrische Mittelwerte (GM) der BG mit Abweichungen der Einzelwerte (GM + S, GM - S) nach Gabe der Verzögerungsinsuline Monotard^{R} und Depot Insulin S Hoechst^{R} per Kanüle (N) und per Injektor (Inj). n = Anzahl der Probanden.

BG nach Gabe von Altinsulin bzw. NaCl-Lösung									
Patient	Applik. Art	0'	10'	20'	40'	60'	2 h	3 h	4 h	6 h
Hl	N	173	177	170	170	164	154	142	126	99
	Inj	141	151	151	144	138	165	150	133	126
En	N	269	254	258	259	253	191	171	148	131
	Inj	245	248	244	247	206	195	170	163	150
	NaCl	229	230	234	231	212	223	197	195	183
Sz	N	198	188	188	180	182	171	145	133	124
	Inj	197	195	194	191	185	162	152	138	126
	NaCl	195	196	192	189	190	190	168	160	142
Ha	N	198	191	190	157	92	62	258	103	96
	Inj	180	176	166	162	129	74	74	84	93
	NaCl	182	184	184	175	172	165	149	129	97
Pe	N	309	185	296	287	271	182	319	346	138
	Inj	294	285	282	271	257	210	174	147	134
	NaCl	289	287	281	286	274	252	232	223	222
Be	N	123	126	124	120	108	56	64	76	85
	Inj	139	136	135	127	119	84	54	70	73
	NaCl	129	133	133	133	130	122	103	97	87
Bu	N	210	209	205	195	186	121	68	57	189
	Inj	217	216	210	204	186	151	116	103	93
	NaCl	201	200	197	194	198	184	171	162	130
Kr	N	273	269	268	263	251	217	169	103	94
	Inj	254	219	244	235	225	202	172	139	131
	NaCl	271	273	268	260	261	247	226	197	192

Tab. 7.13:

BG (mg/dl) der mit Altinsulin (RI) behandelten Patienten (Erstuntersuchung) nach Gabe von RI per Kanüle (N), per Injektor (Inj) und nach Gabe von NaCl-Lösung (NaCl).

		BG nach Gabe von Altinsulin									
Patient	Applik. Art	0'	1'	3'	5'	7'	10'	20'	40'	60'	120'
Ro	N	259	261	259	258	260	253	256	249	238	186
	Inj	257	249	249	242	248	236	210	228	216	174
Hu	N	137	136	141	138	148	133	147	138	131	120
	Inj	159	148	150	152	150	145	147	141	138	116
Po	N	148	148	152	145	150	147	150	143	127	88
	Inj	123	136	138	127	125	126	128	124	118	90
Hs	N	116	109	-	-	113	110	115	108	106	82
	Inj	101	113	110	106	110	111	107	103	100	80
Fk	N	112	113	115	116	112	109	113	113	97	62
	Inj	113	120	118	-	-	110	112	102	98	74
Ma	N	261	265	266	265	268	262	268	253	237	192
	Inj	239	241	243	234	228	231	233	218	217	169

Tab. 7.14:

BG (mg/dl) der mit Altinsulin behandelten Patienten (Zusatzuntersuchung) nach Gabe von RI per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

		BG nach Gabe von Monotard							
Patient	Applik.-Art	0 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h
Hl	N	118	150	180	181	93	83	93	124
	Inj	119	113	152	164	67	92	160	160
Bi	N	150	192	172	161	78	112	91	83
	Inj	169	157	125	123	61	138	166	251
Wa	N	178	230	250	221	109	97	79	112
	Inj	150	208	166	117	121	81	115	117
Lu	N	191	228	256	230	237	184	152	138
	Inj	244	248	243	245	131	106	124	171
Fr	N	181	204	164	75	39	37	38	37
	Inj	199	173	106	39	27	36	114	145
Sg	N	161	253	276	229	210	161	123	81
	Inj	190	258	250	196	126	50	77	46
Ka	N	163	204	199	189	147	87	59	85
	Inj	174	203	186	146	48	114	164	193
Ev	N	152	192	199	176	182	141	148	110
	Inj	158	167	157	110	71	-	134	238
Gr	N	62	98	165	149	94	96	212	270
	Inj	48	51	50	30	37	76	160	204

Tab. 7.15:

BG (mg/dl) der mit Monotard^{R} behandelten Patienten nach Insulingabe per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

BG nach Gabe von Depot Insulin S Hoechst									
Patient	Applik. Art	0 h	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h
Ko	N	109	143	98	84	63	120	94	99
	Inj	113	119	62	62	45	96	-	-
He	N	236	232	188	133	130	201	273	287
	Inj	70	18	15	34	38	187	258	354
Pu	N	151	164	170	182	188	186	133	197
	Inj	158	161	83	71	65	135	-	170
St	N	140	196	265	217	228	290	272	306
	Inj	187	160	190	172	163	236	273	323
Pa	N	137	117	107	143	141	79	148	187
	Inj	144	128	95	50	60	89	119	237
Ri	N	153	187	239	198	184	180	204	106
	Inj	137	142	113	66	76	143	229	208
Do	N	345	367	322	265	246	313	313	334
	Inj	289	334	274	192	144	199	291	341
Li	N	127	125	119	95	91	104	109	109
	Inj	108	120	76	57	69	134	92	87
Ho	N	170	199	230	213	181	191	184	215
	Inj	118	119	113	82	99	96	155	182

Tab. 7.16:

BG (mg/dl) der mit Depot Insulin S Hoechst^{R} behandelten Patienten nach Insulingabe per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

	Differenzwerte der BG							
	Monotard					Insulin Depot S Hoechst		
Patient	(2.h - O.h)		(9.h - 5.h)		Patient	(5.h - O.h)		(9.h - 5.h)	
	N	Inj	N	Inj		N	Inj	N	Inj
Hl	62	33	31	93	Ko	-46	-88	31	-
Bi	22	-44	5	90	He	-106	-32	143	220
Wa	72	16	3	- 4	Pu	37	-93	- 55	-
Lu	65	- 1	-101	40	St	88	-24	78	160
Fr	-17	-93	- 2	118	Pa	4	-84	7	59
Sg	115	60	-129	-80	Ri	31	-61	20	153
Ka	36	12	- 62	145	Do	-99	-145	67	147
Ev	47	- 1	- 72	167	Li	-36	- 39	18	23
Gr	103	2	176	166	Ho	11	- 19	3	56

Tab. 7.17:

Differenzwerte (2.h - O.h), (9.h - 5.h), (5.h - O.h), (9.h - 5.h) der BG (mg/dl) nach Gabe von Monotard^{R} und Depot Insulin S Hoechst^{R} per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

Flächen unter IRI- und BG-Kurven

Pat.	IRI			BG		
	N	Inj	NaCl	N	Inj	NaCl
Hl	17760	11215	-	50185	51310	-
En	10985	8310	3550	65955	66115	73785
Sz	14380	9435	5180	54940	55885	61595
Ha	7080	4260	4270	-	35570	52160
Pe	7170	5375	1695	-	68560	87640
Be	7750	5175	4680	29595	30340	39280
Bu	9150	5775	2485	-	48785	61440
Kr	6445	5320	1380	61445	63630	81330

Tab. 7.18:

Flächen unter den IRI-Kurven (uE x min/ml) und den BG-Kurven (mg x min/dl) über den Zeitraum 0. - 6. h nach Gabe des Altinsulins per Kanüle (N) und per Injektor (Inj) sowie bei NaCl-Kontrolle (NaCl).

Flächen unter IRI- und BG-Kurven				
Pat.	IRI		BG	
	N	Inj	N	Inj
Hl	26130	31620	66330	62910
Bi	18660	19350	69090	66900
Wa	16020	17430	83490	68610
Lu	12450	20820	115110	94710
Fr	-	17340	-	40620
Sg	23970	31140	109080	79560
Ka	13860	18480	77700	70980
Ev	13680	-	91500	-
Gr	21240	18660	66570	33360
Ko	-	-	52890	-
He	8340	14010	100350	49620
Pu	-	-	93810	-
St	-	-	129870	106350
Pa	16350	24480	65700	47220
Ri	34260	38220	103890	65370
Do	19230	25830	161400	121050
Li	65280	80220	56940	50010
Ho	15570	19500	105690	57540

Tab. 7.19:

Flächen unter den IRI-Kurven (uE x min/ml) und den BG-Kurven (mg x min/dl) über den Zeitraum 0. - 9.h nach Gabe von Monotard^{R} (oberer Teil der Tabelle) und Depot Insulin S Hoechst^{R} (unterer Teil der Tabelle) per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

CP im Serum (ng/ml) nach Gabe von Altinsulin						
Patient	Applik. Art	0'	20'	2 h	4 '	6 h
En	N	2.3	2.5	2.2	1.9	1.8
	Inj	2.3	2.5	2.2	2.0	1.8
Sz	N	3.3	3.8	3.3	2.8	3.5
	Inj	3.5	3.3	3.5	2.8	4.1
Ha	N	-	0.9	0.5	0.5	0.4
	Inj	0.8	1.0	0.8	0.8	0.8
Pe	N	1.9	1.8	0.8	2.0	1.2
	Inj	2.1	2.0	1.2	0.9	1.2
Be	N	1.8	1.9	1.4	0.5	0.3
	Inj	1.7	1.8	1.5	0.8	0.5
Bu	N	1.5	1.4	0.7	0.2	2.0
	Inj	1.3	1.1	0.9	0.4	0.6
Kr	N	1.8	1.3	1.3	1.0	0.9
	Inj	2.5	2.5	2.1	1.3	1.3

Tab. 7.20:

C-Peptid (CP) im Serum (ng/ml) der mit Altinsulin behandelten Patienten (Erstuntersuchung) nach Insulingabe per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

CP im Harn		
Patient	Applik.-Art	(ug)
Be	N	12.8
	Inj	18.5
	NaCl	16.5
Bu	N	6.2
	Inj	7.5
	NaCl	8.3
Kr	N	4.9
	Inj	8.1
	NaCl	11.4

Tab. 7.21:

C-Peptid (CP)im 6h-Sammelharn (ug) der mit Altinsulin behandelten Patienten (Erstuntersuchung) nach Insulingabe per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

CP nach Gabe der Verzögerungsinsuline

Pat.	Applik. Art	im Serum (ng/ml)						im Harn (ug)
		0'	2 h	5 h	7 h	9 h	12 h	
Hl	N	2.1	3.8	3.5	3.3	3.1	3.3	-
	Inj	2.3	2.7	2.2	2.9	3.3	4.2	-
Bi	N	1.5	3.5	2.4	2.8	2.2	1.1	-
	Inj	2.4	3.5	1.1	1.6	2.0	1.6	-
Wa	N	0.9	2.1	1.3	2.4	1.0	1.5	-
	Inj	0.5	2.2	1.0	1.2	0.8	1.6	-
Lu	N	1.4	2.0	2.5	4.6	3.5	2.0	70.9
	Inj	1.6	2.4	2.7	2.5	1.9	1.2	51.3
Fr	N	1.1	0.7	-	<0.2	<0.2	<0.2	0.2
	Inj	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.5
Sg	N	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	-
	Inj	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.4
Ka	N	2.4	2.9	2.9	2.3	1.9	1.8	16.0
	Inj	1.9	1.9	0.9	0.9	1.7	3.5	2.9
Ev	N	2.1	3.3	3.6	3.5	3.2	2.0	34.5
	Inj	2.8	3.5	1.7	-	1.9	2.4	26.4
Gr	N	0.4	0.4	0.5	0.3	0.2	<0.2	2.6
	Inj	<0.2	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5	1.4
Ko	N	-	2.2	1.3	2.8	2.9	2.8	-
	Inj	2.5	1.5	0.4	1.9	2.1	2.2	-
He	N	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	-
	Inj	0.2	<0.2	<0.2	0.2	0.2	0.8	-
Pu	N	2.8	3.1	5.2	5.0	3.9	5.2	55.0
	Inj	3.0	2.5	1.7	3.7	2.8	5.6	18.9
St	N	3.2	2.8	3.3	4.0	3.5	3.5	12.1
	Inj	2.9	2.5	3.3	3.6	2.8	2.8	11.6
Pa	N	0.6	0.8	1.1	0.6	0.9	1.3	-
	Inj	1.1	0.7	0.5	0.7	1.0	3.9	-
Ri	N	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	2.5
	Inj	0.3	0.5	0.6	0.7	0.4	0.6	1.1
Do	N	0.6	0.8	0.9	1.1	0.2	0.5	-
	Inj	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.6	<0.2	1.6
Li	N	7.2	6.6	8.6	11.0	10.0	7.4	42.9
	Inj	8.6	5.0	4.2	12.5	8.4	5.0	46.8
Ho	N	1.1	2.0	2.1	1.8	3.6	1.6	13.3
	Inj	0.6	0.8	0.9	1.0	1.3	2.2	19.5

Tab. 7.22:

C-Peptid (CP) im Serum (ng/ml) und im 12h-Sammelharn (ug) nach Gabe der Verzögerungsinsuline Monotard^{R} und Depot Insulin S Hoechst^{R} per Kanüle (N) und per Injektor (Inj).

Pat.	Hautreaktionen						Schmerzempfindung	Hyperglykämiezeichen mit Glukosegabe um		
	früh 0 = keine 1 = Punktblutung			spät 0 = keine 1 = Druckschmerz 2 = Hämatom 3 = Rötung			1 = Inj N 2 = Inj N			
	N	Inj	NaCl	N	Inj	NaCl		N	Inj	NaCl
Hl	0	0	-	0	0	-	-	0	0	-
En	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Sz	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Ha	0	0	0	0	0	0	-	3h	0	0
Pe	0	0	0	0	0	0	1	3h	0	0
Be	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Bu	0	0	0	0	0	0	1	5h	0	0
Kr	0	0	0	3	0	2	2	0	0	0
Ro	0	0	-	0	0	-	1	0	0	-
Hu	0	1	-	0	0	-	1	0	0	-
Po	1	0	-	0	0	-	1	0	0	-
Hs	0	0	-	0	0	-	1	0	0	-
Fk	1	0	-	0	0	-	1	0	0	-
Ma	0	0	-	0	0	-	1	0	0	-

Tab. 7.23:

Nebenwirkungen und Mißempfindungen bei der Applikation des Altinsulins Insulin S Hoechst^{R}; im oberen Teil der Tabelle sind die Patienten der Erstuntersuchung, im unteren Teil die der Zusatzuntersuchung aufgeführt.
N = Applikation per Kanüle; Inj = Applikation per Injektor; NaCl = Gabe von NaCl-Lösung

Pat.	Hautreaktionen				Schmerzempfindung	Hypoglykämiezeichen		Zusätzliche KH
	früh 0 = keine 1 = Punktblutung		spät 0 = keine 1 = Druckschmerz 2 = Hämatom 3 = Rötung		1 = Inj N 2 = Inj N	um		(g)
	N	Inj	N	Inj		N	Inj	
Hl	-	-	-	-	-	0		0
Bi	0	0	0	0	1	0	0	0
Wa	0	0	0	0	2	0	0	0
Lu	0	0	0	0	2	0	0	0
Fr	0	0	0	0	1	0	5h	48
Sg	0	0	3	0	1	0	8h	24
Ka	0	0	0	2	1	0	5h	12
Ev	0	0	0	0	1	0	0	0
Gr	0	1	3	0	1	0	0	0
Ko	-	-	-	-	-	0	0	0
He	0	0	0	0	1	0	0	0
Pu	0	0	0	0	1	0	0	0
St	1	0	0	0	1	0	0	0
Pa	0	0	0	0	1	0	0	0
Ri	0	0	0	0	1	0	0	0
Do	1	0	0	0	1	0	0	0
Li	0	0	0	1	1	0	0	0
Ho	0	0	3	0	1	0	0	0

Tab. 7.24:

Nebenwirkungen und Mißempfindungen bei der Applikation der Verzögerungsinsuline Monotard^{R} und Depot Insulin S Hoechst^{R}; im oberen Teil der Tabelle mit Monotard^{R}, im unteren Teil mit Depot Insulin S Hoechst^{R} behandelte Patienten.
N = Applikation per Kanüle; Inj = Applikation per Injektor.

8. LITERATURVERZEICHNIS

BALODIMOS, M.C., WILLIAMS, R.H.: Absorption of insulin-^{131}J from subcutaneaus tissue in diabetic patients. Am. J. Med. Sci. 243, 103/49 (1962)

BEISCHER, W. RAPTIS, S., KELLER, L., HEINZE, E., SCHRÖDER, K.E. PFEIFFER, E.F.: Characterization of the residual beta-cell function in diabetics by a new C-peptide radioimmunoassay. Diabetologia 11, 332 (1975)

BENNETT, C.R., MUNDELL, R.D., MONHEIM, L.M.: Studies on tisssue penetration characteristics produced by jet injection. J. Am. Dent. Assoc. 83, 625 (1971)

BERGER, M., HALBAN, P.A., GIRARDIER, L., SEYDOUX, J., OFFORD, R.E., RENOLD, A.E.: Absorption kinetics of subcutaneously injected insulin. Diabetologia 17, 97 (1979, 1.)

BERGER, M., HALBAN, P.A., ASSAL, J.P., OFFORD, R.E., VRANIC, M., RENOLD, A.E.: Pharmacokinetics of subcutaneously injected tritiated insulin: effects of excercise. Diabetes 28 (Suppl. 1), 53 (1979, 2.)

BERGER, M., CÜPPERS, H.J., HALBAN, P.A., OFFORD, R.E.: The effect of Aprotinin on the absorption of subcutaneously injected regular insulin in normal subjects. Diabetes 29, 81 (1980)

BERSON, S.A., YALOW, R.S., BAUMAN, A., ROTHSCHILD, M.A., NEWERLY, K.: Insulin-^{131}J metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. J. Clin.Invest. 35, 170 (1956)

BINDER, C.: Absorption of injected insulin. Thesis. Kopenhagen (1969)

BLACK, J.: A new method of low-dose heparin prophylaxis. Thesis. University of Birmingham, June 1978

BLOCK, M.B., MAKO, M.E., STEINER, D.F., RUBINSTEIN, A.H.: Circulating C-peptide immunoreactivity. Studies in normals and diabetic patients. Diabetes 21, 1013 (1972)

BRUNI, B., GAMBA, S., REGIS, G., TURCO, G.L.: Proinsulin and a-component antibodies in diabetics after long-term monocomponent insulin treatment. Diabetologia 14, 165 (1978)

CHANCE, R.E., ROOT, M.A., GALLOWAY, J.A.: The immunogenicity of insulin preparations. Acta Endocrinol. 83, 185 (1976)

CHIMÊNES, H.: Unstable diabetics and lipodystrophy. Brit.Med. J. 1, 170 (1959)

COHN, M.L., CHEZ, R.A., HINGSON, R.A., SZULMAN, A.E., TRIMMER, M.: Use of jet insulin injection in diabetes mellitus therapy. Diabetes 21, 39 (1972)

COHN, M.L., HINGSON, R.A., NARDUZZI, J.V., SEDDON, J.M.: Clinical experience with jet insulin injection in diabetes mellitus therapy: A clue to the pathogenesis of lipodystrophy. Ala. J. Med. Sci. 11, 265 (1974)

DANDONA, P., HEALEY, F., FOSTER, M., GREENBURY, E., BECKETT, A.G.: Low-dose insulin infusions in diabetic patients with high insulin requirements. Lancet II, 283-285 (1978)

DANOWSKI, T.S., SUNDER, J.H.: Jet injection of insulin during self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1, 27 (1978)

DIAZ-PEREDA, L., YANG, TUN-I., KNOWLES, H.C. jr.: Long term use of intravenous insulin because of failure of subcutaneous insulin treatment. Transact. of the Am. clinic. and climatological assoc. 90, 102 (1979)

DECKERT, T., ANDERSON, ORTVED, O., POULSEN, J.E.: The clinical significance of highly purified pig-insulin preparations. Diabetologia 10, 703 (1974)

FABER, O,K., BINDER, C., MARKUSSEN, J., NAITHANI, K., HEDING, L.G.: Plasma C-peptide in insulin requiring diabetes mellitus: diurnal variation and response to oral glucose load during the first 9 months of treatment. Diabetologia 11, 340 (1975)

FANKHAUSER, S.: Neuere Aspekte der Insulintherapie. Schweiz.med. Wschr. 99, 414 (1969)

FØLLING, I., JERVELL, J., AAGENAES, Ø., AARSETH, S.: Antibodies to insulin and proinsulin, metabolic control, and insulin dose, in diabetics changing to highly purified insulins. Diabetologia 12, 390 (1976)

GALLOWAY, J.A., BRESSLER, R.: Insulin treatment in diabetes. Med. Clin. North.Am. 62, 663 (1978)

GALLOWAY, J.A., ROOT, M.A., RATHMACHER, R.P., CARMICHAEL, R.H.: A comparison of acid regular and neutral regular insulin. Diabetes 22,471 (1973)

GRÜNEKLEE, D., TAKAISHI, T., DAWEKE, H.: Insulin-Resistenz. Diagnostische und therapeutische Probleme. Münch. Med. Wschr. 27, 1278 (1970)

GRÜNEKLEE, D.; Insulinresistenz, S. 18 ff 1. Aufl., Urban u. Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1976)

GRÜNEKLEE, D., HEDTMANN, A.: Immunoassay of C-peptide in urine of patients with idiopathic diabetes and after pancreatectomy. Proc. 1st Int.Symp. C-peptide Mainz 1977; Hrsg.: J. Beyer, U. Krause, W. Naegele im Schnetztor-Verlag, Konstanz 1977

HALBAN, P.A., BERGER, M., GIRARDIER, L., SEYDOUX, J., OFFORD, R.E., RENOLD, A.E.: Direct measurement of absorption kinetics of subcutaneously injected insulin. Diabetes 26 (Suppl. 2), 439 (1978)

HEDING, L.G., MUNKGAARD RASMUSSEN, S.: Human C-peptide in normal and diabetic subjects. Diabetologia 11, 201 (1975)

HEDING, L.G., LARSSON, Y., LUDVIGSSON, J.: The immunogenicity of insulin preparation. Antibody levels before and after transfer to highly purified porcine insulin. Diabetologia 19, 511 (1980)

HINGSON, R.A., HUGHES, J.G.: Clinical studies with jet injection. A new method of drug administration. Anesth. Analg. 26, 221 (1947)

HORWITZ, D.L., STARR, J.I., MAKO, M.E., BLACKARD, W.G., RUBINSTEIN, A.H.:
Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood.
J. Clin.Invest. 55, 1278 (1975, 1.)

HORWITZ, D.L., RUBINSTEIN, A.H., REYNOLDS, C., MOLNAR, G.D., YANAIHARA, N.:
Prolonged suppression of insulin release by insulin-induced hypoglycemia: demonstration by C-peptide assay.
Horm. Metab. Res. 7, 449 (1975, 2.)

HORWITZ, D.L., RUBINSTEIN, A.H., KATZ, A.I.:
Quantitation of human pancreatic beta-cell function by immunoassay of C-peptide in urine.
Diabetes 26, 30 (1977)

JOHNSTON, D.G., ALBERTI, K.G.M.M., FABER, O.K., BINDER, C., WRIGHT, R.:
Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hypersecretion?
Lancet I, 10 (1977)

JOHNSTON, D.G., ALBERTI, K.G.M.M., WRIGHT, R., SMITH-LAING, G., STEWART, A.M., SHERLOCK, S., FABER, O., BINDER, C.:
C-peptide and insulin in liver disease.
Diabetes 27 (Suppl. 1), 201 (1978)

JOINER, C.L.:
Rate of clearance of insulin labelled with ^{131}J from the subcutaneous tissues in normal and diabetic subjects.
Lancet I, 964 (1959)

KAJINUMA, H., KANAZAWA, Y., SANDO, H., HAYASHI, M., KAWAZU, S., KOSAKA, K.:
Human plasma C-peptide immunoreactivity: its correlation with immunoreactive insulin in diabetes, and chronic liver and renal diseases.
Endocrinol. Japon. 26 (1), 65 (1979)

KANEKO, T., OKA, H., MUNEMURA, M., ODA, T., YAMASHITA,K., SUZUKI, S., YANAIHARA, N., HASHIMOTO, T., YANAIHARA,C.:
Radioimmunoassay of human proinsulin C-peptide using synthetic human connecting peptide.
Endocrinol. Japon. 21, 141 (1974)

KANEKO, T., MUNEMURA, M., OKA, H., ODA, T., SUZUKI, S., YASUDA, H., YANAIHARA, N., NAGAGAWA, S., MAKABE, K.:
Demonstration of C-peptide immunoreactivity in various body fluids and clinical evaluation of the determination of urinary C-peptide immunoreactivity.
Endocrinol. Japon. 22, 207 (1975)

KAPLAN, N., MADISON, L.L.:
Effects of endogenous insulin secretion on the magnitude of hepatic binding of labeled-insulin during a single transhepatic circulation in human subjects.
Clin. Res. 7, 248 (1959)

KATZ, A.I., RUBINSTEIN, A.H.:
Metabolism of proinsulin, insulin, and C-peptide in the rat.
J. Clin. Invest. 52,1113 (1973)

KERP, L., KASEMIR, H.:
High and low affinity insulin antibodies. In: Immunological aspects of diabetes mellitus.
Andersen, Ortved, O., Deckert, T., Nerup, J. (eds.).
Suppl. 205, 211 (1976)

KERP, L., STEINHILBER, S., KASEMIR, H.:
Ein Verfahren zum Nachweis insulinbindender Antikörper durch Differentialadsorption.
Klin. Wschr. 44, 560 (1966)

KOIVISTO, V.A., FELIG, P.:
Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. N. Engl. J. Med. 298, 77 (1978)

KØLENDORF, K., CHRISTIANSEN, J.S., SVENDSEN, P.A., BOJSEN, J., DECKERT, T.:
Insulin absorption and insulin requirement. Lancet II (8097), 989 (1978)

KUZUYA, T., MATSUDA, A., SAITO, T., YOSHIDA, S.:
Human C-peptide immunoreactivity (CPR) in blood and urine - evaluation of a radioimmunoassay method and its clinical applications. Diabetologia 12, 511 (1976)

LUDVIGSSON, J., HEDING, L.G.:
C-peptide in children with juvenile diabetes. Diabetologia 12, 627 (1976)

McKENZIE, R., SHAFFER, W.L.:
A safer method for paracervical block in therapeutic abortions. Am. J. Obstet. Gynecol. 130, 317 (1978)

MOORE, E.W., MITCHELL, M.L., CHALMERS, T.C.:
Variability in absorption of insulin - ^{131}J in normal and diabetic subjects after subcutaneous and intramuscular injection. J. Clin. Invest. 38, 1222 (1959)

MOYNAHAN, E.J., BOWYER, A.:
Development of jet injection and its application to intralesional therapy in dermatology. Brit.Med. J. 52, 1541 (1965)

MUMFORD, D.M., JACKSON, P.L.:
The successful use of jet anesthetic injections with childhood lacerations. Clin. Ped. 15, 872 (1976)

NEUFELD, P.D.,
KATZ, L.:
Comparative evaluation of three jet injectors for mass immunization.
Can. J. Public Health 68, 513 (1977)

OFFORD, R.E.,
PHILIPPE, J.,
DAVIS, J.G.,
HALBAN, P.A.,
BERGER, M.:
Inhibition of degradation of insulin by ophthalmic acid and by a bovine pancreatic proteinase inhibitor.
Biochem. J. 182, 249 (1979)

PALEY, R.G.,
SCOTT, M.H.:
Severe insulin lipodystrophy as a possible cause of instability in diabetics.
Brit. Med. J. 2, 1331 (1958)

PAULSEN, E.P.:
An insulin-degrading enzyme in a diabetic girl causing massive destruction of subcutaneous insulin.
Diabetes 25, 334 (1976)

PERKIN, F.S.,
TODD, G.M.,
BROWN, T.M.,
ABBOTT, M.L.:
Jet injection of insulin in treatment of diabetes mellitus.
Proc. Am. Diabetes A. 10, 185 (1950)

PETRIDES, P.,
NAPP-MELLINGHOFF, S.:
Diabetes und Stress-Situationen. In: Handbuch der Inneren Medizin. Bd. 7/2B, S. 1093 ff, Hrsg.: Oberdisse, K. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1977

REGEUR, L.
BINDER, C.:
The correlation between plasma C-peptide and kidney function.
Diabetologia 12, 416 (1976)

ROOT, H.F.,
IRVINE, J.W.,
EVANS, R.D.,
REINER, L.,
CARPENTER, T.M.:
Absorption of insulin labelled with radioactive iodine in human diabetes.
J. Am. Med. Assn. 124, 84 (1944)

RUBINSTEIN, A.H., POTTENGER, L.A., MAKO, M., GETZ, G.S., STEINER, D.F.:
The metabolism of proinsulin and insulin by the liver.
J. Clin.Invest. 51, 912 (1972)

SAMOLS, E., RYDER, J.A.:
Studies on tissue uptake of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin.
J. Clin. Invest. 40, 2092 (1961)

SAUER, H.:
Insulintherapie.
In: Handbuch der Inneren Medizin.
Bd. 7/2 B., S. 787 ff, Hrsg.: Oberdisse, K.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1977

SCHLICHTKRULL, J., PINGEL, M., HEDING, L.G., BRANGE, J., JØRGENSEN, K.H.:
Insulin preparations with prolonged effect.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie XXXII/2, S. 729 ff.
Hrsg. Hasselblatt, A., Bruchhausen, F. von
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975

SCHLICHTKRULL, J.:
The absorption of insulin.
Acta Paediatr. Scand., Suppl. 270, 97 (1977)

SHIMA, K., SAWAZAKI, N., TANAKA, R., MORISHITA, S., TARUI, S., NISHIKAWA, M.:
The pancreatic alpha and beta cells responses to l-arginine and insulin-induced hypoglycaemia in hyperthyroidism.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 83, 114 (1976)

SHIMA, K., TANAKA, R., SAWAZAKI, N., MORISHITA, S., MATSUYAMA, T., KUMAHARA, Y., YANAIHARA, N.:
Suppressibility of pancreatic ß-cell function. In: Proc. Symp. Proinsulin, Insulin and C-Peptide, Tokushima 1978. Hrsg.: Baba, S., Kaneko, T., Yanaihara, N.
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford (1979)

STEVENSON, R.W., TSAKOK, T.I., PARSONS, J.A.:
Partial inactivation of insulin injected or infused subcutaneously to rats.
Diabetologia 15, 272 (1978)

WEBER, E.:
Grundriß der Biologischen Statistik. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1972)

WELLER, C., LINDER, M.:
Jet injection of insulin vs the syringe-and-needle method.
JAMA 195, 844 (1966)

WERNER, W., REY, H.-G., WIELINGER, H.:
Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD-Methode.
Z. Anal. Chem. 252, 224 (1970)

WIDE, L., PORATH, J.:
Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies.
Biochim. Biophys. Acta 130, 257 (1966)

WIESINGER, H., ZILKER, Th., ERMLER, R., BOTTERMANN, P.:
C-peptide after i.v. glucose in subjects with various degrees of renal function impairment with special emphasis to glucose tolerance.
Proc. 1st Int.Symp. C-peptide, Mainz 1977, Hrsg. J. Beyer, U. Krause, W. Naegele,
Schnetztor-Verlag, Konstanz 1977

L e b e n s l a u f

3.6.1957	geboren in Moers als Sohn des Albert Meier und seiner Ehefrau Margarete, geb. Peeters
1963 - 1966	Besuch der Grundschule "Moerserheide" in Moers
1966 - 1972	Besuch der "Geschwister-Scholl-Realschule" in Moers bis zum Abschluß
1972 - 1975	Besuch des Aufbaugymnasiums Moers
Juni 1975	Reifeprüfung
1975 - 1981	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf
1977	Ärztliche Vorprüfung
1978	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1980	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1981	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit mündlicher Prüfung am 13.11.1981

An dieser Stelle möchte ich all denen, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben, meinen herzlichsten Dank aussprechen, namentlich:

Herrn Prof. Dr. D. Grüneklee für die Überlassung des Themas und die vielen fördernden Gespräche sowie Herrn Dr. C. Ruppert für die anfängliche Mitbetreuung.

Der damaligen Firmen-Niederlassung Dr. W. Classen, Nachf., Dialyse und Medizintechnische Geräte, Frankfurt, sowie deren Geschäftsführer, Herrn K. Koelsch, für die großzügige Bereitstellung des "Med-E Jet Injectors" und der dazugehörigen technischen Beratung.

Frau A. van Helden, Frau G. Korthaus, Frau E. Lackmann, Frau W. Mohné, Frau R. Richter und Frau E. Vollmoeller für die vielfältige Hilfe bei den Laboruntersuchungen.

Herrn Dipl.-Volkswirt K. Dannehl und seinen Mitarbeiterinnen, Frau A. Stübben und Frau Dipl.-Ing. M. Solomon, für die Hilfe bei der methodischen Planung und statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Und nicht zuletzt möchte ich mich bei all den Patienten bedanken, deren bereitwillige und geduldige Mitarbeit bei den Untersuchungen anerkennenswert ist.